
UC-NRLF
B 3 887 821





ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

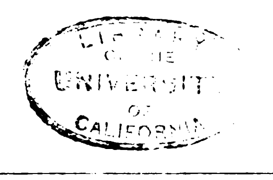
DR. EDWIN KLEBS,
PROF. D. PATHOLOG. ANATOMIE IN PRAG.

DR. B. NAUNYN,
PROF. D. MEDIC. KLINIK IN KÖNIGSBERG.

DR. O. SCHMIEDEBERG,
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG.

Erster Band.

Mit 13 Tafeln.



LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1873.

Crocker

Inhalt des ersten Bandes.

Erstes Heft

(ausgegeben am 14. Februar 1873).

Mit 4 Tafeln.

Zweites Heft

(ausgegeben am 18. April 1873).

Mit 1 Tafel.

Drittes Heft

(ausgegeben am 11. Juli 1873).

Mit 4 Tafeln.

Viertes und fünftes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 20. August 1873).
Mit 2 Tafeln.

Sechstes Heft
(ausgegeben am 25. November 1873).
Mit 2 Tafeln.



I.

Untersuchungen über Blutgerinnung im lebenden Thiere und ihre Folgen.

Von

B. Naunyn
in Königsberg.

Die hier folgenden Mittheilungen schliessen sich an Beobachtungen an, die ich im Jahre 1868 bei Gelegenheit experimenteller Untersuchungen über Icterus zufällig machte. Letztere sind bereits damals in der betreffenden Arbeit*) veröffentlicht. Im folgenden Jahre wurde das in diesen angeregte Thema durch Herrn Dr. Francken in Dorpat weiter bearbeitet; von ihm rührt ein bedeutender Theil der im Nachfolgenden mitzutheilenden Versuche her. Da Herr Francken weiterhin nicht in der Lage war, die begonnene Untersuchungsreihe fortzuführen, habe ich selbst den Gegenstand während meines Aufenthaltes in Bern aufgenommen. Ich nehme um so weniger Anstand, im Einverständniss mit Herrn Francken die von ihm in Dorpat unter meiner Leitung angestellten und damals in seiner Dissertation**) niedergelegten Versuche meiner jetzigen Darstellung einzuverleiben, als jene Dissertation in weiteren Kreisen vollkommen unbekannt geblieben zu sein scheint, wenigstens sind nur so die Einwendungen, welche in einer kürzlich erschienenen Mittheilung***) gegen die Richtigkeit der von mir in

*) Beiträge zur Lehre vom Icterus. Reichert's u. Dubois' Archiv 1868.

**) Ein Beitrag zur Lehre von der Blutgerinnung im lebenden Organismus und ihren Folgen. Inaugural-Dissertation. Dorpat 1870.

***) Schiffer, Angebliche Blutgerinnung nach Injection freier fibrinoplastischer Substanz (Orig.-Mitth.). Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften 1872. Nr. 10.

jener Arbeit 1868 veröffentlichten Beobachtungen erhoben wurden, begreiflich, wenn auch nicht berechtigt.

Man entzieht einem kleineren Thiere (Katze oder Kaninchen) einige Cubik-Centimeter Blut aus irgend einer Arterie oder Vene, und defibrinirt dasselbe vollständig durch Schlagen. Dann löst man die Blutkörperchen in dem defibrinirten Blute vollständig dadurch auf, dass man letzteres schnell hinter einander wiederholt gefrieren und wieder aufthauen lässt (Rollet). Man erwärmt das Blut auf 10 oder auch bis 30° C. und befreit es mittelst langsamen Filtrirens durch feinstes Leinen von etwa noch nachträglich entstandenen Gerinnungen. Spritzt man von der so erhaltenen vollständig „lackfarbenen“ Flüssigkeit einige Cubikcentimeter (je nach der Grösse des Thieres 4, 10—15) unter den geeigneten Vorsichtsmaassregeln in eine grössere Vene ein, so folgt in der Regel sofort eine mehr minder reiche Gerinnung des Blutes in den centralwärts zum rechten Herzen führenden Venenstämmen, im rechten Herzen selbst und in der Pulmonalarterie. Die Folge ist selbstverständlich der augenblickliche asphyktische Tod des Thieres.

Zu empfehlen ist, dass man durch mikroskopische Untersuchung des zu injicirenden Blutes controllire, ob die Auflösung der Blutkörperchen vollständig stattgehabt. Nicht selten finden sich auch in dem für das blosse Auge vollkommen lackfarben erscheinenden Blut zahlreiche, nicht gelöste Blutkörper bei mikroskopischer Besichtigung; dann ist selbstredend nochmaliges, oder sogar noch mehrfach wiederholtes Gefrieren nothwendig. Ausserdem scheint es für den Erfolg des Experimentes wesentlich zu sein, dass die injicirte Flüssigkeit sich in einem bestimmten Mengenverhältniss mit dem gleichzeitig die Vene durchströmenden Blute mische; ist der Injectionsstrom zu massenhaft, so drängt er wohl den Blutstrom ganz zurück, ist ersterer zu spärlich, so wird nicht die genügende Menge der Gerinnung erregenden Substanz dem Blute beigemischt.

In den weiter unten beschriebenen Versuchen wurde stets eine Spritze mit scharfer (s. g. Stich-)Canüle angewendet, deren Lumen wenig weiter war, als das der weiteren Stichcanülen an den gewöhnlichen Pravaz'schen Spritzen. Hiermit wurde die Injection in die frei präparirte Vene ohne jede vorgängige Unterbindung ausgeführt. Die Einspritzung geschah gleichmässig langsam in der Art, dass für jeden Cubikcentimeter je eine Minute verbraucht wurde.

Versuch 1. Einem grossen Kaninchen werden 2 CCm. lackfarbenen*) Blutes in die Vena jugularis injicirt. Das Thier sofort asphyktisch, das Herz beim Oeffnen noch in unregelmässigen Contractionen, der rechte Ventrikel und Vorhof stark ausgedehnt von einem dunkelrothen, ihn vollständig erfüllenden, zwischen die Trabekel verfilzten Gerinnsel. Das Gerinnsel setzt sich einerseits in die Arteria pulmonalis und deren Zweige, andererseits in die Vena cava superior und jugularis sinistra bis zur Einstichstelle fort, das Lumen der Gefässe prall ausfüllend. Die Jugularis dextra, ebenso wie die andern Körpervenen, enthält lediglich flüssiges Blut, das linke Herz ist leer.

Versuch 2. Grosses Kaninchen, nach der Injection sofort Dyspnöe, vor dem Tode das Herz noch zuckend eröffnet, zeigt genau denselben Befund.

Versuch 3. Starkes Kaninchen, 2 CCm. lackfarbenes Blut in gleicher Weise eingespritzt, genau derselbe Erfolg, das noch zuckend eröffnete Herz zeigt genau denselben Befund.

Versuch 4. Starkes Kaninchen, 1 1/2 CCm. lackfarbenes Blut, genau dasselbe Resultat, das Herz sofort nach der Injection unter tiefen Inspirationsbewegungen des Thieres untersucht.

Versuch 5. Kräftiges Kaninchen, 2 CCm. lackfarbenes Blut injicirt bewirken genau dasselbe.

Versuch 6. Kräftiges Kaninchen, 1 CCm. lackfarbenes Blut in 2 Minuten Dauer injicirt, genau das gleiche Resultat.

Versuch 7. Katze von 2000 Gramm, 15 CCm. lackfarbenes Blut, sofort Dyspnöe, das linke Herz pulsirt stark bei der Eröffnung, ist leer, der rechte Vorhof enthält keine Spur von flüssigem Blut, nur ein festes, ihn weit ausdehnendes Gerinnsel, der rechte Ventrikel, neben vielem flüssigen Blut, ein gleiches Gerinnsel, das sich in die Pulmonalarterie und ihre Zweige, sie vollkommen ausfüllend, fortsetzt.

Versuch 8. Katze von 2000 Gramm, 8 CCm. Blut, der gleiche Befund.

Versuch 9. Katze 2000 Gramm, der ganze rechte Ventrikel und die Pulmonalis ganz mit festem, zusammenhängendem Gerinnsel gefüllt.

Dass in den vorliegenden Versuchen die fraglichen Gerinnungen im rechten Herzen und den Gefässen der Thiere bei Lebzeiten der-

*) Mit dem Worte „lackfarben" wird weiterhin das in der obigen Weise präparirte Blut bezeichnet.

selben statt hatten, ist unzweifelhaft, da fast überall das Herz, soweit es nicht durch die pralle Anfüllung mit Gerinnseln daran gehindert war, sich bei der Eröffnung noch lebhaft contrahirte. Auch ist zweifellos unter solchen Umständen die Gerinnselbildung die Todesursache.

Es ist übrigens keineswegs nothwendig, dass das zur Injection benutzte lackfarben gemachte Blut von dem gleichen Thiere oder einem Thiere der gleichen Species stamme; indessen scheint die Energie, mit der das lackfarbene Blut das Blut im lebenden Thiere gerinnen macht, verschieden, je nach der Species, von der es stammt und bei der es angewandt wird. Genau auf diesen Punkt einzugehen, lag ausserhalb der Grenzen dieser Arbeit. Es darf auf das schon früher über die Verschiedenheiten der gerinnungserregenden Energie des Blutes verschiedener Thiere von Al. Schmidt*) Mitgetheilte verwiesen werden.

Versuch 10. Lackfarbenes Blut, von einer andern Katze stammend, 4 CCm. einer 1500 Gramm schweren Katze injicirt, im rechten Herzen und der Arteria pulmonalis spärliche Gerinnsel.

Versuch 11. Katze von 3000 Gramm, 20 CCm. lackfarbenes Kalbsblut; Gerinnsel im rechten Herzen und der Pulmonalis spärlich.

Versuch 12. Katze, 18 CCm. lackfarbenes Füllenblut; Gerinnsel im rechten Herzen und der Pulmonalis mässig reichlich.

Versuch 13. Katze, 20 CCm. lackfarbenes Hundeblut; das ganze rechte Herz und Arteria pulmonalis von festem, zusammenhängendem Gerinnsel prall ausgefüllt.

Dass die Fähigkeit des lackfarben gemachten Blutes, Gerinnungen hervorzurufen jedenfalls zum Theil auf der stattgehabten Auflösung der Blutkörperchen ruht, ist ausser Frage, da defibrinirtes Blut ohne Auflösung der Blutkörperchen auch nach längerem Stehen in der Kälte oder Wärme eine solche Fähigkeit nicht besitzt, wie dies die zahlreich an Menschen wie an Thieren angestellten Versuche mit Transfusion beweisen. Es lag nahe, die Wirkung des Hauptbestandtheils der Blutkörperchen, des Hämoglobins, in dieser Richtung zu prüfen. Hatten doch die Untersuchungen Al. Schmidt's die Rolle, die dieser Körper oder die ihm sehr fest anhaftende fibrinoplastische Substanz bei der Blutgerinnung spielt, kennen gelehrt.

Zu den folgenden Versuchen wurde krystallinisches Hämoglobin benutzt, welches aus Hundeblut in der bekannten Weise dargestellt

---

*) Die bekannte Arbeit in Reichert u. Dubois' Archiv 1862.

und durch einmaliges Umkrystallisiren gereinigt war. Einer weitern Probe auf seine Reinheit wurde der Körper nicht unterzogen. Lösungen solchen Hämoglobins wirken in der That vollkommen wie lackfarben gemachtes Blut.

Versuch 14. Katze von 3000 Gramm, 16 CCm. klarer, kalt gesättigter filtrirter Hämoglobinlösung. Sofortiger Tod, das noch pulsirende Herz enthält rechts, neben flüssigem Blut, zahlreiche Gerinnsel, die Arteria pulmonalis durch ein solches bis in alle Zweige vollständig gefüllt.

Versuch 15. Katze von 2500 Gramm, 20 CCm. gleicher Hämoglobinlösung in die Jugularis injicirt, Befund genau wie bei Vers. 14.

Versuch 16. Katze von 2200 Gramm, 12 CCm. Hämoglobinlösung in die Vena jugularis, Befund wie bei Vers. 14, nur Gerinnsel etwas spärlicher.

Von weiterem Interesse war zweifellos die Frage, ob die bis jetzt in Anwendung gebrachten Flüssigkeiten eine gleiche Wirksamkeit, wie in den grossen Körpervenen, dem rechten Herzen und der Pulmonalarterie, auch in andern Theilen des Kreislaufs entfalten würden. Die Möglichkeit lag vor, dass sowohl das in der Vena portarum, als das in den Arterien strömende Blut sich in dieser Beziehung anders verhielte. Gleichzeitig boten Versuche, in diesen Theilen des Kreislaufs in gleicher Weise Gerinnung zu erzeugen, die Aussicht dar, andere nicht uninteressante Fragen zu erledigen. Die Veränderungen, welche in den Organen des thierischen Körpers als einfache Folge der Blutgerinnung in den dieselben versorgenden Gefässen auftreten, sind noch nicht völlig bekannt, da bis jetzt Mittel, solche Blutgerinnungen direct zu erzeugen, fehlten. Von den durch arterielle Embolie hervorgerufenen Veränderungen der Organe lässt es sich mit Sicherheit nicht behaupten, dass dabei lediglich die Aufhebung der Circulation in Betracht kommt. Jedenfalls besteht die Möglichkeit, dass die durch Gerinnung des Blutes in einem grösseren arteriellen Gefässbezirke mit Einschluss seiner capillären Verbreitung bewirkte vollständige Aufhebung aller Circulation vollständig andere Erscheinungen hervorruft, als dies die einfach arterielle Embolie thut. Bei letzterer ist die Aufhebung der Circulation, wie dies Cohnheim's Untersuchungen*) zeigen, für den grössten Theil des Capillargefässsystems in dem von der embolisirten Arterie versorgten Bezirk stets nur eine vorübergehende; gerade der Wiedereintritt des, wenn auch verkehrt gerichteten Blut-

*) Untersuchungen über die embolischen Processe. Berlin 1872.

stroms in die Capillaren ist es, der dort die prägnantesten Folgeerscheinungen, die Infarctbildung, hervorruft.

Von Einspritzungen in die Körpervenen konnten aber Kenntnisse der Folgeveränderungen in den Organen nicht gewonnen werden, weil hier stets die Gerinnung, wenn sie überhaupt statthat, zum schnellen Tode führt.

Was nun zunächst die Vena portarum anlangt, so findet auch in ihr sofortige Blutgerinnung nach Injection der geeigneten Flüssigkeit in eine Mesenterialvene statt. Injection geschah auch hier in gleicher Weise mit der Stichcanüle.

Versuch 17. Einem starken Kaninchen 2 CCm. lackfarbenes Blut nach Laparotomie in eine Dünndarmmesenterialvene injicirt, Darm reponirt, Wunde vernäht, das Thier bleibt nach der Operation lebend, 1/2 Stunde nach der Operation das Abdomen des lebenden Thieres geöffnet; die Vena portarum im Stamme und in den Verzweigungen in der Leber von einem festen Gerinnsel vollkommen ausgefüllt.

Versuch 18. Katze von 2500 Gramm, Einspritzung von 13 CCm. lackfarbenen Bluts; 1 Stunde nach der Operation das Thier strangulirt, das Abdomen vor vollständigem Tode eröffnet; einer der Hauptäste der Vena portarum und seine Verzweigungen in der Leber durch Gerinnsel vollständig erfüllt.

In Fällen, wo das Thier die Blutgerinnung in der Vena portarum längere Zeit überlebt, zeigt das Gerinnsel die bekannten Veränderungen der auch auf andere Weise in Venen entstandenen Thromben. Das Gerinnsel entfärbt sich allmälig und nach einigen Tagen ist es der Innenfläche der Gefässwand adhärent geworden. Diese Erscheinungen sind ein weiterer Beweis für die Richtigkeit der alten Virchow'schen*) Ansicht, dass in vielen Fällen die Blutgerinnung das Primäre, die zu Adhärenz des Thrombus führende Veränderung der Venenwand das Secundäre sei.

Versuch 19. Katze von 1800 Gramm, 10 CCm. lackfarbenes Blut in eine Mesenterialvene; nach 4 Tagen der Tod; in der Leber gleich nach der Apptheilung der Vena portarum ein scheckig verfärbter, theilweise adhärirender, 1 Zoll langer Thrombus, der das Lumen des Gefässes nicht völlig erfüllt.

Versuch 20. Katze von 2600 Gramm, 9 CCm. lackfarbenes Blut in eine Mesenterialvene; Tod am dritten Tage nach der Operation. In der Leber gleich nach der Theilung des Stammes der Vena portarum in einem Hauptaste ein zum Theil entfärbter, adhärenter

*) Thrombose und Embolie. Gesammelte Abhandlungen. Hamm 1862.

Thrombus, der sich bis in ihre feinsten Verzweigungen verfolgen lässt. In dem zugehörigen Theile der Leber zahlreiche, stecknadelkopfgrosse, circumscripte, scharf begrenzte, graulich verfärbte Herde, in welchen das Mikroskop die Leberzellen verfettet, zum Theil fettig zerfallen, sonst keine weiteren Veränderungen erkennen lässt.

Die Veränderungen, welche in der Leber des dem letzt angeführten Versuche unterlegenen Thieres bemerkt wurden, sind wenig ausgesprochen. Es scheint, dass in diesem Fall die Circulationsstörung durch die Blutgerinnung höchst unvollständig war; wahrscheinlich ist es, dass hier die Versorgung der Leber durch zwei von einander unabhängige Gefässe (Vena portarum und Arteria hepatica) in Betracht kommt; jedenfalls treten die entsprechenden Gewebsveränderungen viel deutlicher hervor, wenn die Gerinnung in arteriellen Gefässen und ihren Capillarbezirken statthat.

Die Gerinnungserscheinungen in den arteriellen Gefässen und ihre Folgen wurden ausschliesslich an den Extremitäten von Katzen studirt. Dabei waren mancherlei Schwierigkeiten zu überwinden. Die Einspritzung mittelst der scharfen Canüle erwies sich als unausführbar. Die Injection des lackfarben gemachten Blutes in die in einen peripheren Arterienstumpf eingebundene Canüle war erfolglos. Es ist dies leicht begreiflich; denn es findet so die eingespritzte Flüssigkeit in den arteriellen Gefässen und Capillaren kein oder zu wenig Blut vor, um erhebliche Gerinnselbildung herbeiführen zu können; es wurde nach vielen derartigen Injectionen lediglich in einigen kleineren Arterienästen Gerinnselbildung gefunden.

Um die Mischung der eingespritzten Flüssigkeit mit dem in der Arterie strömenden Blute zu bewerkstelligen, wurde folgendes Verfahren eingeschlagen. Es wurde eine T förmige Canüle angewendet, deren lothrechter Schenkel sich nicht genau im rechten Winkel an die in einer Linie liegenden wagrechten Schenkel, sondern schief so ansetzt, dass er mit dem einen dieser Schenkel einen spitzen, mit dem andern einen stumpfen Winkel bildet (*T*). Diese Canüle wird in die Arterie so eingeschaltet, dass der stumpfe Winkel gegen die Peripherie, der spitze Winkel gegen den centralen Ursprung gerichtet ist. Es ist diese Anordnung nothwendig, weil der durch die wagrechten Schenkel der Canüle nach ihrer Einbindung in die Arterie gehende Blutstrom ohnehin ein sehr schwacher ist; derselbe wird dann, wenn nun die Injectionsflüssigkeit vom lothrechten Schenkel her eingespritzt wird, leicht vollständig zurückgeworfen, oder wenigstens so geschwächt, dass die gewünschte Mischung der

Injectionsflüssigkeit mit dem arteriellen Blute nicht erreicht wird. Auch bei Anwendung der *T*förmigen Canüle mit schiefgeneigtem Schenkel ist die Vorsicht zu beobachten, dass die Injection langsam geschieht und ferner, dass jede Verschiebung der Canüle vermieden wird, weil diese leicht durch Zerrung der Arterie zur vorübergehenden Unterbrechung des Blutstromes führt.

Injection von lackfarben gemachtem, defibrinirtem Blut, in der angegebenen Weise in die Arterien bewerkstelligt, führte stets die umfangreichsten Thrombosirungen der peripherisch gelegenen Arterienstämme herbei; stets fand sich der Thrombus nach einigen Tagen adhärent, und niemals fehlten ausgebreitete und sehr eingreifende Veränderungen in den von den thrombosirten Arterien versorgten Geweben, den Muskeln. Die Abhängigkeit dieser Veränderungen von der Blutgerinnung ist vollkommen klar. Es traten dieselben in sehr verschiedenen Formen auf. Bald waren es einfach Herde vollständiger Anämie des Gewebes, welche sich in Folge der Arterienthrombose entwickelte, in anderen Fällen traten sehr umfangreiche Erweichungsherde auf. Die in letzteren enthaltenen breiartigen Massen bestehen zum Theil aus körniger, fettiger oder eiweissartiger Substanz, und sind aus Zerfall der Gewebsbestandtheile, besonders der Muskelfasern, hervorgegangen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt mit Leichtigkeit die verschiedenen, namentlich durch Zenker bekannt gewordenen Formen der zerfallenden Muskelfaser, die „körnige“ und „wachsartige“ Degeneration.

Als Fäulnissprocesse im gewöhnlichen Sinne sind die Vorgänge, welche zu diesem Zerfall führten, nicht zu bezeichnen, denn die beschriebenen Erweichungsproducte zeigten niemals erheblich widerlichen Geruch. Auch Formen, die als Pilze hätten angesprochen werden können, wurden darin nie beobachtet. Dennoch scheinen diese Erweichungsherde einen sehr deletären Einfluss auf das Leben der Thiere ausgeübt zu haben, der wohl nur auf die Aufnahme von Zersetzungsproducten aus denselben zurückgeführt werden kann. Diese Thatsache ist nicht ohne Interesse, da sie mit Sicherheit erweisen würde, dass auch Producte von solchen Zersetzungsprocessen im Organismus, welche (soweit vorläufig wenigstens zu übersehen) nicht durch Einführung s. g. Fäulnisserreger hervorgerufen sind, starke vergiftende Eigenschaften besitzen; eine Anschauung, die mit vielen längst bekannten Beobachtungen der Pathologen in vollkommenem Einklange steht. Dass übrigens zufällig den gerinnungserregenden Injectionsflüssigkeiten beigemengte s. g. septische Keime

mit eingeführt wurden, ist natürlich mit Sicherheit nicht auszuschliessen. Dass auf der Wirkung solcher die hier auftretende Zersetzung beruht, ist jedenfalls sehr unwahrscheinlich. Eiterbildungen wurden in den betreffenden Herden nur selten (2 Mal) bemerkt. Was die Entstehung der Erweichungsherde anlangt, so entwickelten sich dieselben zum Theil unter dem Bilde des s. g. hämorrhagischen Infarctes; in anderen Fällen fehlten alle umfangreicheren Blutungen in die später unter Erweichung zerfallenden Gewebe vollkommen. Es sind diese Unterschiede leicht zu begreifen; dass und wie Infarctbildung zu Stande kommen muss, wenn in einer „Endarterie" thrombotischer Verschluss statthat, ist nach Cohnheim's Untersuchungen vollkommen klar. Ebenso klar ist es, dass jener Vorgang ausbleiben muss, wenn, wie es in mehreren der Beobachtungen der Fall war, sich die Gerinnung nicht nur auf die Arterienstämmchen, sondern durch die Capillargefässe hindurch sich sogar bis zu den abführenden Venenstämmen erstreckt. Einige Male fand die Gerinnung unter dem Einfluss der in die Arterien eingespritzten Flüssigkeiten überhaupt erst jenseits der Capillaren in den Venenstämmen statt. Dann verlief der Vorgang wie bei directer Injection in letztere selbst, d. h. es setzte sich die Gerinnung bis zum rechten Herzen und in die Lungenarterie fort und führte so zum sofortigen Tode. Die Ursache der ausbleibenden Gerinnung in den Arterien ist in solchen Fällen am einfachsten so zu erklären, dass in Folge von Zerrung an der Canüle während der Injection der Blutstrom unterbrochen oder wenigstens so weit geschwächt war, dass die Gerinnung verursachende Injectionsflüssigkeit die nöthige Menge des gerinnungsfähigen Blutes nicht in den Arterien und den Capillaren, sondern erst weiterhin in den Körpervenen vorfand.

Versuch 21. Katze von 3000 Gramm, 16 CCm. lackfarbenes Blut in die linke Cruralis; folgende Tage schnell zunehmende Schwäche, nach 2 Tagen das sehr elende Thier getödtet, an der Innenfläche des linken Oberschenkels fast wallnussgrosser Erweichungsherd, der einen grossen Theil der Adductoren einnimmt, von vollkommen breiiger, nicht stinkender Masse erfüllt. Das umgebende Gewebe, namentlich der obere Theil der Adductoren, stark blutig infiltrirt. Ein ähnlicher, kirschkerngrosser Herd im innern Kopf des Musculus gastrocnemius. In der Arteria cruralis gleich unterhalb der Injectionsstelle ein scheckig entfärbter, leicht adhärirender, das Lumen vollständig ausfüllender Thrombus, der sich etwas bis über die Theilungstheile in der Kniekehle hinaus fortsetzt. Alle von der thrombosirten Arterie abgehenden Muskeläste

und namentlich ein solcher auf den grossen Erweichungsherd hin und durch denselben hindurchziehender Ast vollkommen durch feste, zusammenhängende, leicht adhärirende Gerinnsel verschlossen. Ueberall sind auch die die thrombosirten Arterien begleitenden Venen in gleicher Weise thrombosirt. Der Inhalt der Erweichungsherde besteht zum grossen Theil aus feinkörnigen, nur zum Theil in Essigsäure löslichen Massen; dazwischen finden sich zahlreiche Trümmer zerfallender Muskelfasern, nirgends, auch nicht an der Grenze gegen das gesunde Gewebe, Anhäufung von Eiterkörpern.

Versuch 22. Katze von 2500 Gramm, in die Arteria cruralis dextra 18 CCm. lackfarbenes Katzenblut. Die Extremität wird nicht wieder beweglich, am folgenden Tage stark ödematös. Nach 48 Stunden verendet das Thier. Section 3 Stunden nach dem Tode. Im Herz- und Venenblut zahlreiche Gasblasen. Die rechte Hinterextremität stark ödematös. Stamm der Cruralis von der Injectionsstelle ab von leicht adhärirendem Thrombus erfüllt, der sich auch in die Art. tib. ant. und in zahlreiche von der Cruralis abgehende Muskeläste fortsetzt. Die Venen enthalten nur flüssiges Blut. Im oberen Theil des Extens. halluc. long. und Umgegend haselnussgrosser Erweichungsherd, von vollkommen zerfliesslicher Masse erfüllt. Ein eben solcher kleinerer, weniger stark erweichter Herd im äusseren Kopf des Musc. gastrocnemius. In den Muskeln des Oberschenkels zahlreiche Herde von Bluterguss in die Muskelsubstanz von Stecknadelknopf- bis Wallnussgrösse. Mikroskopische Untersuchung zeigt die Inhaltsmassen der Erweichungsherde ganz gleich wie im vorigen Versuch. In den Erweichungsherden wie in den Infarcten die Capillaren durch Blutgerinnsel stark ausgedehnt und häufig zerrissen.

Versuch 23. Katze von 2800 Gramm, 16 CCm. gesättigter Hämoglobinlösung in die Art. crur. dextra; unter schnell zunehmender Schwäche der Tod nach 24 Stunden. Section 12 Stunden nach dem Tode. Im Blut des Herzens und der grossen Venenstämme zahlreiche Gasblasen; rechte Hinterextremität stark ödematös geschwellt. Von der Injectionsstelle abwärts gleichmässig dunkel gefärbter, kaum adhärirender Thrombus, der die Art. crural. vollständig ausfüllt, sich in alle von ihr abgehenden Muskeläste, nur auf eine kurze Strecke in die Tib. ant., auf eine längere in die Tib. post. fortsetzt. Die Venen enthalten nur flüssiges Blut. Die unteren Partien der Adductoren, wohin zahlreiche thrombosirte Gefässe führen, bereits vollständig erweicht. Die Inhaltsmassen der Er-

weichungsherde wie in den vorhergehenden Versuchen. In den übrigen Muskeln massenhafte Infarcte von verschiedener Grösse.

Versuch 24. Kater von 2200 Gramm, 15 CCm. lackfarbenes Blut in die linke Cruralis; sofort asphyktischer Tod; das pulsirende Herz links vollkommen leer, rechts sehr starke Gerinnsel, die sich in die Pulmonalis, diese vollständig ausfüllend, fortsetzen etc. Die Arterien und Venen der zur Injection benutzten Extremität frei.

Versuch 25. Katze von 3100 Gramm, in die rechte Cruralis 13 CCm. lackfarbenes Blut; sofort asphyktischer Tod. Vena cava ascend. im oberen Theile starkes Gerinnsel, welches den rechten Vorhof prall ausfüllt. Der rechte Ventrikel neben Gerinnsel noch etwas flüssiges Blut. Der linke Ventrikel nur flüssiges Blut. Ebenso die Arterien und Venen der rechten Hinterextremität.

Versuch 26. Katze von 2200 Gramm, 11 CCm. lackfarbenes Blut in die rechte Carotis, sofortiger Tod; im rechten Herzen die schon oft beschriebenen Gerinnsel. Carotides und Jugulares frei.

Es wäre gewiss nicht ohne Interesse gewesen, die Folgen der Blutgerinnungen in den arteriellen Gefässen auch noch an anderen Organen zu verfolgen. Indessen ist nicht zu erwarten, dass sich dieselben dort anders gestalten, wie die hier geschilderten in den Weichtheilen der Extremitäten; ausserdem zeigte sich, dass bei dergleichen Injectionen in die Carotis hier wenigstens in einer Anzahl von Versuchen Gerinnungen überhaupt nicht eintreten. Es wurde daher der Gegenstand in dieser Richtung nicht weiter verfolgt.

Sichere Gründe für das häufige Ausbleiben der Gerinnung in diesem Gefässgebiet anzugeben ist nicht möglich, doch bedarf es wohl keiner weiteren Auseinandersetzung, dass dasselbe nicht geeignet ist, gegen die Eindeutigkeit der vorher mitgetheilten Versuchsresultate geltend gemacht zu werden.

Von besonderem Interesse nun erschien die Frage, ob die Lösung der Blutkörperchen innerhalb der Gefässbahn selbst in gleicher Weise zur Gerinnselbildung führt, wie Injection von lackfarbenem Blut oder von Hämoglobinlösung. Es ist die Frage nach den Angaben von Joh. Ranke*) bereits im positiven Sinne entschieden. Derselbe erklärt, dass die bekannte tödtliche Wirkung der gallensauren Salze in grösseren Dosen auf ihrer Fähigkeit, die Blutkörperchen zu lösen, beruhe, da, „wie Naunyn früher nachgewiesen, Blutkörperchenlösung, in die Venen eingespritzt, Gerinnung herbeiführt.“ Ranke führt eine Anzahl von Versuchen an, in welchen

*) Die Blutvertheilung und der Thätigkeitswechsel der Organe. Leipzig 1871.

er nach Injection gallensaurer Salze in die Körpervenen Thromben in dem rechten Herzen und der Pulmonalis als Todesursache fand.

In jener Allgemeinheit scheint indessen seine Behauptung nicht vollkommen haltbar, zunächst da Gallensäuren die gleiche Wirkung auch bei Einspritzung in die Arterien entfalten und hier jedenfalls die Gerinnung als Todesursache nicht nachgewiesen ist.

In einigen Fällen nun von Injection gallensaurer Salze, die nach der Ranke'schen Angabe vorgenommen wurden, trat der Tod ein, ohne dass in irgend einem Gefässe Thromben nachzuweisen gewesen wären. Auch das rechte Herz und die Pulmonalis enthielten lediglich flüssiges Blut.

Dennoch sind die Angaben von Ranke in so weit richtig, als, wie mich schon früher vorgenommene Versuche gelehrt hatten, die durch gallensaure Salze herbeigeführte Auflösung der rothen Blutkörperchen im Blute dort Gerinnung herbeiführt. Nur ist allerdings der Beweis hier schwieriger zu liefern, weil die Resultate hier weniger constante sind, als in den Versuchen mit Injection der Blutkörperchenlösung selbst. Denn es müssen hier offenbar viele Bedingungen, die nicht alle in die Hand des Experimentators gegeben sind, erfüllt sein, damit die gewünschte Wirkung eintritt. Einmal muss die eingespritzte Gallensäurelösung sich mit dem Blute grade in der zur schnellen und ausgiebigen Lösung der Blutkörperchen nöthigen Weise mischen, dann darf wieder die so entstehende Blutkörperchenlösung nicht zu sehr durch die injicirte Gallensäurelösung verdünnt werden, sonst fehlt die gerinnungsfähige Substanz. Es kann daher nicht Wunder nehmen, wenn manche Injection von Gallensäurelösung sogar in tödtlicher Dosis in dieser Richtung kein positives Resultat erzeugt; es beweist dies nur, dass die tödtliche Wirkung der Gallensäuren nicht allein auf ihrer Fähigkeit, die Blutkörperchen zu lösen und dadurch Gerinnungen zu machen, beruht.

In nachfolgenden Versuchen wurde der Injection in eine Körpervene die Einspritzung in eine Mesenterialvene vorgezogen. Bekanntlich ertragen die Thiere die Einführung der Gallensäure auf diesem Wege weit besser. Man konnte hoffen, die Folgen der Blutkörperchen-auflösenden Wirkung der Gallensäure besser zu beobachten, weil hier grössere Dosen erlaubt sind.

Ausserdem war voraussichtlich der Nachweis von Thrombosenbildung in kleineren, vielleicht schon capillären Verzweigungen des zur Injection benutzten Gefässes (aus dem Nachweis der Folgeveränderungen des betreffenden Organs, hier der Leber) leichter zu

führen, wenigstens war ich von früheren Versuchen her in dieser Richtung mit letzterem Organ besser vertraut.

Um etwa in kleineren oder capillären Gefässen bei der Injection der gallensauren Salze auftretende Thrombosen als gleich damals entstanden erkennen zu können, wurden der Injectionsflüssigkeit Farbstoffpartikelchen in geringer Menge beigemischt. Die Thiere wurden dann nach der Injection (sofern sie dieselbe überstanden) mehrere Tage am Leben belassen. Fanden sich jetzt in den mikroskopisch in der Leber nachzuweisenden Thromben die betreffenden Farbstoffkörnchen vor, so ist darnach gewiss, dass dieselben gleich bei der Injection entstanden sind; es ist dies um so mehr gewiss, als in solchen Lebern die von den thrombosirten Gefässzweigen versorgten Partien ganz circumscript, in höchst charakteristischer Weise verändert, wiederum erweicht gefunden wurden. In einem Fall entstand sofort bei der Injection gleichsam unter den Augen des Beobachters noch zu Lebzeiten des Kaninchens ein massenhaftes, die ganze Vena portarum mit ihren Zweigen in der Leber ausfüllendes Gerinnsel.

Versuch 27. Kräftiges Kaninchen, in eine Vena meseraica 4 CCm. 20% Lösung von gallensauren Salzen. Nach drei Minuten beginnende Convulsionen. Sofort wird das Abdomen, und während das Thier noch athmet, der Stamm der Vena portarum eröffnet. Derselbe ist vollständig erfüllt von festem, dunkelrothem Thrombus, welcher sich einerseits in der zur Injection benutzten Vena meseraica, andrerseits in allen Verzweigungen der Vena portarum in der Leber bis in die feinsten Verzweigungen fortsetzt in gleicher Vollständigkeit und Festigkeit.

Versuch 28. Starkes Kaninchen, gleiche Gallensäurelösung mit Zinnober gemischt, 3 CCm. in eine Vena mesaraica. Während der Injection Unruhe. Das Thier nach der Operation vollkommen munter. Am dritten Tage nach der Operation Tod. Section etwa 8 Stunden nach dem Tode. In der Leber zahlreiche stecknadelknopf- bis mehr als kirschkerngrosse Herde, innerhalb welcher die Lebersubstanz weich, weiss gefärbt; an der Peripherie mit intensiv roth gefärbtem Saum gegen das übrige stark ikterisch gefärbte Lebergewebe scharf abgegrenzt. Auf Durchschnitten die feinsten Aeste der V. portarum in den Herden von zinnoberroth gefärbten Thromben erfüllt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung in den Herden die Leberzellen stark verfettet. An der Peripherie die Capillaren stark ausgedehnt, in ihnen und in ihrer Umgebung zahlreiche rothe Blutkörperchen. Die Thromben in den zuführenden Portalästen, fast

vollständig entfärbt, enthalten massenhaften Zinnober, wie namentlich Längsschnitte zeigen. Nirgends im Gewebe Kernanhäufungen.

Versuch 29. Starkes Kaninchen, 3 CCm. gallensaure Salze in die V. meser. Thier nach der Operation vollkommen munter. Am 4. Tage getödtet. Sectionsbefund genau wie im vorigen Versuch, nur kein Icterus der Leber.

Dass die Blutgerinnung, wie sie im Gefolge der Injection von Lösungen gallensaurer Salze hier auftrat, in der That die Folge der durch letztere bewirkten Auflösung der rothen Blutkörperchen ist, scheint mindestens sehr wahrscheinlich, da andre Substanzen, die in gleicher Weise die Blutkörperchen lösen, auch in gleicher Weise Blutgerinnung herbeiführen, wenigstens geben Aethereinspritzungen genau dasselbe Resultat. Dass es sich übrigens in beiden Fällen nicht etwa um eine solche Eiweissgerinnung und dadurch bedingte Verstopfung von Gefässen handelt, beweist die bekannte Thatsache, dass weder Gallensäurenlösung noch Aether in geringer Menge in defibrinirtem Blute Niederschläge hervorbringen.

Versuch 30. Starkes Kaninchen. Injection von etwa 3 CCm. Aether in V. mesaraica. Das Thier elend. Drei Stunden nach der Operation vivisecirt. Ein Hauptast der Vena port. in der Leber und seine Zweige von festem, dunkelrothem Thrombus ganz erfüllt.

Versuch 31. Mittleres Kaninchen. Einige CCm. Aether mit etwas frisch gefälltem Berlinerblau gemischt. Kaninchen nach überstandener Narkose vollkommen munter, nach 4 Tagen getödtet. Die Leber zeigt ganz dieselben Veränderungen wie oben in den Gallensäureversuchen beschrieben. In den Thromben der zu den Erweichungsherden führenden Portaläste blaues Pigment nachweislich.

Ich habe bis jetzt vollständig unterlassen die mitgetheilten Thatsachen für die Beurtheilung der Lehre von der Blutgerinnung zu verwerthen. Es geschah dies hauptsächlich, weil ich in der ganzen Zeit, während welcher ich mich mit den hier mitgetheilten Untersuchungen beschäftigte (lediglich Experiment 28 u. 30 ist später als Juli 1871 angestellt) dem Glauben lebte, die Deutung dieser Thatsachen sei zweifellos. In der Annahme, dass die ältere von Al. Schmidt (l. c.) entwickelte Anschauung bereits auf sicherster Basis begründet sei, meinte ich, dass dieselbe in den Resultaten der hier mitgetheilten Versuche lediglich eiae weitere Stütze fände. Die in den Blutkörperchen in reichlicher Menge vorfindliche, aus dem Hämoglobin entstehende oder ihm fest anhaftende fibrinoplastische Sub-

stanz ist es, so besagte die Lehre, die sich unter jenes Forschers Aegide entwickelt hatte, welche zusammentretend mit der im Blutserum stets im Ueberfluss vorhandenen fibrinogenen Substanz die Fibrinbildung und mit ihr die Blutgerinnung hervorruft; so liess sich der Erfolg der Einspritzungen gelöster Blutkörper (Hämoglobinlösung) und der Lösung der Blutkörper im kreisenden Blute erklären. Auch warum im lebenden Blute in der Norm Gerinnung nicht eintritt, war danach leicht begreiflich: es bedarf in der Flüssigkeit der Gegenwart einer gewissen Menge beider fibrinbildender Substanzen, damit es zur Gerinnung komme. Zu der nöthigen Aufhäufung der fibrinoplastischen Substanz kommt es aber nicht im Serum des kreisenden Blutes, weil einerseits stets nur wenig davon aus den Körperchen ins Serum übertritt, andrerseits die wirklich im Serum vorhandene Menge davon, wie alle eiweissartigen Körper, im Blute der fortdauernden Zersetzung unterliegt.

Für das Ausbleiben der Gerinnung im lebenden Körper fand Al. Schmidt (vgl. die eben erschienenen Hefte von Pflügers Archiv) jetzt einen andern Grund. Zum Zustandekommen der Gerinnung genügt nicht das Vorhandensein beider fibrinbildender Substanzen, sondern es bedarf dazu des Hinzutretens eines Fermentes, welches unter normalen Bedingungen jedenfalls in dem im lebenden Körper kreisenden Blute nicht vorhanden ist. Das Hämoglobin aber wirkt lediglich beschleunigend auf die Gerinnung. Diese Wirkung desselben ist eine reine Contactwirkung und kommt nur dem Hämoglobin zu, wie es sich in den Blutkörperchen vorfindet. Dieses übt die Contactwirkung aus, auch wenn es in den rothen Blutkörperchen eingeschlossen ist. Reines krystallisirtes Hämoglobin entbehrt, wie der Contactwirkungen überhaupt, so auch der hier in Betracht kommenden vollständig, und auch Ueberführung des in den Blutkörperchen vorhandenen Hämoglobin in das Serum durch irgend welche Lösung der rothen Blutkörperchen raubt dem Hämoglobin schnell, namentlich bei irgend längerer Berührung mit atmosphärischer Luft, jene eigenthümliche (Contact-) Wirkung.

Mit dieser neueren Anschauung des um die Lehre von der Blutgerinnung so hoch verdienten Forschers sind die hier mitgetheilten Thatsachen schwer in Uebereinstimmung zu bringen. Was die Versuche mit Einspritzung von Blutkörperchenlösung anlangt, so ist allerdings leicht begreiflich, dass bei der zur Bereitung des lackfarbenen Blutes eben so wie der des Hämoglobin nöthigen Behandlung des Blutes das Schmidt'sche Ferment entstehen muss; und auch bei Injection von Lösung einmal umkrystallisirten Hämoglobins

könnte immer noch Beimengung des schwer von letzterer Substanz zu trennenden Fermentes in Betracht kommen.

Doch genügt die einfache Injection dieses Fermentes ins kreisende Blut nicht, um im letzteren Gerinnung zu erzeugen. Dies beweist die Thatsache, dass die Transfusion lediglich defibrinirten Blutes, welches nach Schmidt stets reichlich Ferment enthält, eine solche Wirkung nicht ausübt.

Noch weniger vereinbar mit der neuen Schmidt'schen Lehre ist aber die Thatsache, dass auch die Lösung der rothen Blutkörperchen (durch Aether oder gallensaure Salze) Gerinnung herbeiführt. Zur Erklärung dieser Thatsache müsste man entweder annehmen, dass gerade die Lösung der Blutkörperchen durch die eingeführten Substanzen zum Auftreten der Fermentwirkung führt oder aber dass doch auch im Blute, welches im lebenden Organismus kreist, stets geringe Mengen des fraglichen Fermentes vorhanden sind, welche nur wegen Mangel der die Gerinnung beschleunigenden Substanz nicht zur Wirkung kommen.

Die Annahme, dass geringe Mengen des fraglichen Fermentes auch im kreisenden Blute vorhanden sind, ist trotz Schmidt's Mittheilungen nicht unstatthaft. Solch' geringe Mengen konnten ihm bei den Methoden, welche er zum Nachweis desselben benutzte (Fällung des Fermentes durch Alkohol etc.), leicht entgehen; ist es doch bekannt, dass fermentartige Körper bei solchen Fällungen leicht einen Theil ihrer Wirksamkeit verlieren. Andererseits darf vielleicht für die Entstehung des Fermentes hier im Moment der Lösung der rothen Blutkörperchen die neuerdings von Tiegel*) mitgetheilte Beobachtung herangezogen werden. Dieser Forscher fand, dass das Blut seine fermentirende Wirkung auf Dextrin (Glykogen) nur im Momente der Auflösung der rothen Blutkörperchen ausübt.

Doch genügt, wie schon oben gezeigt, das Auftreten des Fermentes im Blute nicht, um dort Gerinnung herbeizuführen; hierzu bedarf es jedenfalls noch des Hinzutretens einer Gerinnung-beschleunigend wirkenden Substanz. In den hier mitgetheilten Versuchen weist Alles auf das ins Blutserum gelangende Hämoglobin als solche hin; doch ist es klar, dass auch in dieser Richtung eine Uebereinstimmung zwischen den meinigen und Schmidt's Versuchen nicht besteht; denn des letzteren Forschers Angaben lauten dahin, dass die Gerinnung-beschleunigende Wirkung des Hämoglobins fast ausschliesslich dem in den Blutkörperchen eingeschlossenen zukommt.

*) Pflüger's Archiv 1872.

Die Wirksamkeit desselben nimmt nach Schmidt schon mit der Auflösung der es einschliessenden Blutkörperchen enorm ab und fehlt dem krystallinischen bereits vollkommen — in unseren Versuchen zeigt sich lediglich das durch Lösung der Blutkörper aus denselben frei gemachte und das krystallisirte Hämoglobin wirksam und beides gleichmässig wirksam.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass Blutkörperchenlösungen, wie sie zu Injectionen in den beschriebenen Versuchen angewandt wurden, schädliche Wirkungen auf die Organe des lebenden Thieres entfalten, auch da, wo sie nicht Gerinnungen herbeiführen. Wenigstens zeigten öfters die derartig behandelten Thiere schwere Erscheinungen, — ja es erfolgte einige wenige Male der Tod, ohne dass nachweisbare Gerinnungen stattgehabt hatten. Namentlich trat dies bei Injection derartiger Flüssigkeit in die Carotiden hervor, in welchen, wie vorn erwähnt, Gerinnsel niemals zur Beobachtung kamen. Eine Erklärung dafür zu geben, ist unmöglich; vielleicht dass das Hämoglobin als Sauerstoffräuber in den Geweben wirkt, vielleicht dass auch der Beobachtung sich entziehende capilläre Gerinnungen in Betracht kommen; hier geschieht der Thatsache lediglich deshalb Erwähnung, damit nicht andre Arbeiter (wie Schiffer l. c.) glauben möchten, dass diese Wahrnehmung uns entgangen sei.

Königsberg im November 1872.

II.

Ueber Chinin und Blut.

Von

Prof. C. Binz
in Bonn.

Als Ergänzung dessen, was ich früher über die Beziehungen des Chinin zu verschiedenen Factoren des thierischen Lebens veröffentlichte, sollen nachstehende Mittheilungen dienen. Die Abwesenheit jedes unmittelbar kenntlichen Einflusses des Chinin auf die rothen Blutkörperchen hatte mich anfänglich glauben lassen, dass es wohl keine ausgeprägten Beziehungen zwischen dem Alkáloid und jenen wichtigen Gebilden gebe. Diese Annahme erwies sich jedoch bald als unzutreffend. Junge Warmblüter (Katzen), denen ich eine starke, aber nicht tödtliche Dosis Chinin beigebracht hatte, zeigten seitens des frischgelassenen Blutes eine verminderte Oxydationskraft auf Guajak.*) Kerner wiederholte den Versuch an Kaninchen mit dem nämlichen Resultat.**) Die Versuche von Harley habe ich früher mitgetheilt; auch sie wurden von dem eben genannten Autor bestätigt. Neu sind die Resultate von Manasseïn***) Er mass die Dimensionen der rothen Blutkörperchen und fand, dass dieselben bei den verschiedensten Thieren im Fieber sich nach Länge und Breite deutlich verkleinern. Brachte er nun die Thiere unter den Einfluss einer das Leben noch nicht gefährdenden Quantität antipyretischer Agentien — Chinin, Alkohol, Blausäure, Kälte —, so

---

*) Vgl. Virchow's Archiv, Bd. 46, S. 155.
**) Pflüger's Archiv, Bd. 3, S. 128.
***) Ueber die Dimensionen der rothen Blutkörperchen unter verschiedenen Verhältnissen. Berlin 1872.

sank die Körperwärme und es traten die früheren Dimensionen wieder ein. Die Ursache davon kann nach Manassein eine zweifache sein: entweder reagiren die rothen Körperchen erst auf die Herabsetzung der Fieberwärme, oder die Antipyretica hemmen in ihnen direct die gesteigerte Abgabe des Sauerstoffs an die Gewebe.

Pharmakologische Ergebnisse, welche mit dem bisher Gewonnenen harmonirten, schlossen sich den Arbeiten von Zuntz*) über die Bildung freier Säure im Blut an. Wir haben es hier höchst wahrscheinlich mit einem exquisiten Oxydationsvorgang zu thun, der auch im unversehrten Kreislauf angenommen werden darf. Dieser Process wird von neutral reagirendem salzsauren Chinin ebenfalls beeinflusst.

Da die Methode der Bluttitrirung in ihrer vollkommensten Form nur in Dissertationen bekannt gemacht ist, erlaube ich mir eine kurze Beschreibung derselben voranzuschicken.

Um die Farbe des Blutes auf Lackmuspapier prüfen zu können, muss der Blutfarbstoff vollkommen beseitigt werden; dies gelingt leicht, so lange man es mit normalem, nicht lackfarbenem Blute zu thun hat. Man befeuchtet das Lackmuspapier (feines Seidenpapier von grosser Empfindlichkeit) mit einer vollkommen neutralen Salzlösung, welche die Blutkörperchen nicht auflöst; Kochsalz und Natriumsulphat dienten in den Versuchen. Auf dies feuchte Papier wird dann ein Tropfen des Blutes gebracht, und nach etwa 5 Secunden durch Fliesspapier wieder abgewischt. Diese Zeit genügt vollkommen, damit sich die Reaction des Blutes auf dem Papiere bemerklich mache.

Die Titrirung geschieht in gewöhnlicher Weise durch Zutröpfeln einer verdünnten Phosphorsäure von bekanntem Säuregrade, in der so viel Kochsalz gelöst ist, dass sie nicht mehr zerstörend auf die rothen Blutkörperchen einwirkt.**)

Da das Blut beim Titriren nicht erhitzt werden darf, macht die CO_2 einen unvermeidlichen Fehler. Die Resultate sind demnach nur relativ, und nur dann vergleichbar, wenn die betreffenden Blutportionen in Bezug auf Temperatur, Schütteln und Dauer der Titrirung gleichmässig behandelt werden.

---

*) Beiträge zur Physiologie des Blutes. Dissertation. Bonn 1868.

**) Zur Erläuterung habe ich (nach Zuntz) hier mitzutheilen, dass nach seinen Erfahrungen die Angabe, H_3PO_4 löse die rothen Blutkörperchen auf, nicht richtig ist. Eine verdünnte Form dieser Säure wirkt kaum mehr auf die Blutkörperchen ein, als Wasser allein, und die lösende Wirkung kann durch Zusatz eines Neutralsalzes vollkommen aufgehoben werden.

Mit Hülfe dieser Methode nun hatte Zuntz die Alkalescenz des Blutes in zweifacher Weise variabel gefunden:

1) Durch die rasche prämortale Säurebildung, welche in die Zeit vom Ausfluss aus der Ader bis zur vollendeten Gerinnung fällt.

2) Durch die langsame postmortale, die im defibrinirten Blute sich als eine ganz allmälig fortschreitende Abnahme der Alkalescenz bis zum Eintritt der Fäulniss geltend macht und die an Intensität wächst mit der Zunahme der Temperatur, bei welcher das Blut aufbewahrt wurde.

Der Einfluss des Chinin auf diese beiden Arten von Oxydationsprocessen (als solche dürfen wir wohl die Säurebildung bezeichnen, da ein gleichzeitig stattfindender Verbrauch von Sauerstoff durch Pflüger und A. Schmidt nachgewiesen ist) sollte nun geprüft werden.*) Leicht war dies bei der langsamen postmortalen Säurebildung. Es wurden eine Anzahl gleich grosser Portionen defibrinirten Blutes, so frisch wie man es vom Schlächter beziehen kann, abgemessen. In einer Portion wurde die Alkalescenz sofort bestimmt, die andern wurden verschieden lange Zeit auf Körpertemperatur erwärmt oder auch bei der gerade herrschenden Zimmerwärme aufbewahrt, theils ohne Zusatz, theils mit Chinin, resp. einigen andern in das Bereich der Untersuchung gezogenen antifermentativen Substanzen versetzt. Besondere Controlversuche dienten dazu, den Einfluss einer der Chininlösung gleichen Menge von Wasser, resp. indifferenter Salzlösung, zu constatiren.

Ebenso wurde durch Controlversuche festgestellt, dass der geringe Chininzusatz keinen merklichen Einfluss auf die Reaction des Blutes übe, was deshalb nöthig war, weil, wie an einem andern Orte mitgetheilt wurde, eine Säurelösung, mit einer durchaus neutralen Lösung von salzsaurem Chinin vermischt, weniger sauer reagirt.**) Die umstehende Tabelle giebt eine Uebersicht der hierhergehörigen Versuchsergebnisse, die Nummern derselben sind die der Versuchsprotokolle in A. Schulte's Dissertation, in der die genauen Details der Versuche angegeben sind.

Bei Betrachtung der Tabelle fällt auf, dass das Chininblut regelmässig mehr Säure braucht, als das eben so lange ohne Zusatz digerirte, einige Male sogar mehr als das gleich Anfangs titrirte Normalblut. Dies Letztere erscheint auf den ersten Blick parodox,

*) Die betreffenden Versuche wurden von Zuntz vorgeschlagen und von ihm in meinem Laboratorium geleitet. Vgl. die Dissertation von A. Schulte: Ueber den Einfluss des Chinin auf einen Oxydationsvorgang im Blut. Bonn 1871.

**) Vgl. Berliner klin. Wochenschrift Nr. 47 und 48, 1871.

man könnte daraus schliessen wollen, dass der Zusatz des Chinin zum Blute nicht nur die Säurebildung hemmt, sondern auch zur Entstehung alkalisch reagirender Substanzen Veranlassung giebt. Dies ist jedoch nicht der Fall, vielmehr erklärt sich das paradoxe Ergebniss sehr einfach aus dem, was wir vorher über den störenden Einfluss der Blutkohlensäure auf das Resultat der Titrirung auseinandergesetzt haben.

Das Digeriren des Blutes geschah in offenen oder wenigstens nicht luftdicht verschlossenen Gefässen; dabei entweicht natürlich ein Theil der Blutkohlensäure, und wenn sonst keine Veränderung des Blutes einträte, müsste dasselbe alkalischer erscheinen; so erklärt es sich, warum in den Fällen, wo das Chinin die Säurebildung fast vollkommen verhindert hatte, mehr Flüssigkeit zum Neutralisiren erforderlich war, als im nicht digerirten und dadurch kohlensäurereicheren Normalblute. Diese Betrachtung zeigt auch, dass die mitgetheilten Werthe für die langsame postmortale Säurebildung stets zu klein sind, die Resultate also *a fortiori* gelten.

Nr.	Zum Neutralisiren von 100 Cm. Blut verbrauchte Säuremenge in Cm. ausgedrückt			Chininzusatz in Procent des Blutvolums ausgedrückt.	Bemerkungen.
	sofort titrirt.	digerirt: ohne Zusatz	digerirt: mit Chinin		
1	84	72	88	1,0 %	
2	40	36	44	0,5 %	
3	62	54	70	0,5 %	Das Blut m. 0,15% Natriumcarbonat versetzt *).
4	—	54	66	0,5 %	Mit 0,3 % Natrcarb. vers.*)
5	160	142	158	0,25 %	
6	128	104	a) 120	0,16 %	
			b) 122	0,32 %	
7	168	114	a) 162	0,32 %	
			b) 168	0,64 %	
8	110	92	104	0,48 %	

An diese Versuche schloss sich, wie schon erwähnt, die Prüfung einiger Mittel von verwandter Wirkung an. Das schwefelsaure Bebirin**) hemmte unter diesen fast eben so stark als Chinin die Säurebildung, noch näher kam demselben das pikrinsaure Natron,

*) Je alkalischer das Blut reagirt, desto intensiver ist im Allgemeinen nach den Erfahrungen von Zuntz die Säurebildung, darum wurde Alkali zugesetzt.

**) Vgl. Virchow's Archiv, Bd. 46, S. 129.

während Cinchonin überraschender Weise sich in zwei Versuchen als nur wenig wirksam erwies.*)

Wir kommen zum zweiten Theil der gestellten Aufgabe, zur Prüfung der Wirkung des Chinin auf die prämortale Säurebildung.

Um diese prämortale Säurebildung zu constatiren, verfuhr bekanntlich Zuntz in der Weise, dass er direct aus der Ader des lebenden Thieres durch eine Canüle, welche in einen zweiarmigen Schlauch sich fortsetzte, das Blut in zwei Glaskolben fliessen liess, von welchen der eine eine abgemessene Portion eiskalter Lösung von Natriumsulphat enthielt, während der andere leer war und im Wasserbade auf Körpertemperatur erhalten wurde. Analog wurde der Versuch in unserm Falle arrangirt, nur musste der Blutstrom, statt in zwei, in drei Arme getheilt werden. Die drei Kölbchen, welche zum Auffangen des Blutes dienten, fassten bis zu einer Marke am Halse 100 Cm. In eins derselben brachte man vor dem Versuch 30 Cm. Natriumsulphatlösung und stellte es in eine Kältemischung, die beiden andern Kölbchen enthielten das eine 6 C.-C. einer 2proc. Chininlösung, das andere ebenso viel einer gleichconcentrirten Natriumsulphatlösung. Sie befanden sich während des Versuchs in demselben auf 40° C. erwärmten Wasserbade. Nun liess man gleichzeitig das Blut sich in alle Kölbchen ergiessen. Die beiden, bei Körpertemperatur aufgefangenen Blutportionen blieben noch zwei Stunden im Wasserbade und wurden dann in Eis gestellt und bei 0° titrirt. Das in Eis aufgefangene Normalblut wurde natürlich sofort titrirt. Das Titriren geschah für alle 3 Blutportionen in einer flachen Schale, nachdem vorher das Blutvolum bestimmt war. Diese Bestimmung wurde sehr einfach dadurch erreicht, dass man aus einer Bürette das Kölbchen mit Natriumsulphatlösung bis zur Marke füllte. Wenn hierzu a C.-C. erforderlich waren und vor dem Versuch bereits b C.-C. sich im Fläschchen befanden, so war die Blutmenge $x = 100 - a - b$.

Die zur Neutralisirung erforderliche Säuremenge betrug nun auf 100 C.-C. Blut berechnet

bei dem in Eis aufgefangenen Blute . . . . = 201 C.-C.
bei dem ohne Zusatz digerirten . . . . . = 106 „
bei dem mit Chinin digerirten . . . . = 197 „

Die Säurebildung war demnach durch das Chinin fast vollkommen verhindert worden und das Mittel hat auch hier seine, die Umsetzung organischer Moleküle direct hemmende Kraft so entschieden wie kaum bei einer andern Gelegenheit bewährt.

*) Vgl. Virchow's Archiv. Bd. 46. S. 132.

Im Anschluss an alles das lag die Frage nah, ob die von A. Schmidt beschriebenen sogenannten Ozonreactionen durch das antipyretische Alkaloid verändert würden. Bringt man Blut oder Hämoglobin mit Chinin zusammen auf frisches Guajakpapier, so tritt keine Abschwächung des bekannten blauen Ringes ein, eher gewahrt man das Gegentheil. Es scheint, dass die grössere Flächenausdehnung, welche der Blutstropfen bei Gegenwart von Chinin erfährt, dem atmosphärischen Sauerstoff die Oxydirung bedeutend erleichtert. Vielleicht liegen noch andere Gründe vor. Jedenfalls lässt sich nicht behaupten, dass die Spaltung des Sauerstoffmoleküls durch den Blutfarbstoff, wie er auf Guajakpapier am Rande des Tropfens in der bekannten Weise sich manifestirt, vom Chinin gehemmt werde. Beim frischen Pflanzenprotoplasma und auch beim Eiter gelingt der Nachweis hierfür leicht.*)

Mit der Uebertragung des activen Sauerstoffs durch das Blut gelang er mir ebenfalls. Die Grundlage des Versuches ist bekanntlich folgende: Bringt man ozonisirtes Terpentinöl zu einer Lösung von Guajakharz in Alkohol, so tritt keine Bläuung der Tinctur, d. i. Oxydation derselben, ein; sie zeigt sich fast augenblicklich, sobald man einen Tropfen Blut zusetzt. Diese sogenannte Uebertragung erfolgt aber nicht oder doch deutlich verlangsamt, wenn man ein neutrales Chininsalz mit dem Blut zusammen hinzufügte. Noch bei einem Verhältniss des Alkaloids zu der ganzen Flüssigkeit von 1 : 20,000 konnte ich den hemmenden Einfluss constatiren. Das Nähere hierüber findet sich in der Dissertation eines meiner Schüler niedergelegt.**) Eine weitere Prüfung der ersten Publication und Ausdehnung derselben auf die Oxydation des Indigo und die Verwendung des krystallinischen Hämoglobin statt des ganzen Blutes folgte in einer zweiten Arbeit.***)

Wenn ich hier auf den Inhalt der beiden Schriften authentisch eingehe, aber nur die Versuche mit Indigo näher bespreche, so geschieht Letzteres aus doppeltem Grunde: einmal weil sich bei der Verwendung des Guajakharzes und gleichzeitigen hohen Verdünnungen des Chinin oft ein bis jetzt nicht aufgeklärtes paradoxes Verhalten

---

*) Vgl. Virchow's Archiv, Bd. 46, S. 145. — Meine Auffassung über das Fundament dieser Versuche habe ich in einem Vortrage über die Bedeutung der Ozonreactionen vor der medic. Section der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde niedergelegt, der in der Berliner klinischen Wochenschrift 1872, Nr. 30, abgedruckt ist.

**) Ransoné, Ueber einige Beziehungen des Chinin zum Blut. Bonn 1871.

***) M. Müller, Ueber Hämoglobin und Chinin. Bonn 1872.

— **anfängliche** Beschleunigung der Oxydation — kundgiebt, was mir beim Indigo nie vorkam; und dann, weil man dessen Oxydationsproduct, das Isatin, chemisch genau kennt, nicht aber den blauen Körper, welcher sich durch Sauerstoffzutritt aus dem Guajakharz bildet.

Aus der langen Reihe des vielfach variirten Versuches hebe ich die Anordnung hervor, welche ich selbst zur eigenen Prüfung getroffen.

Schwefelsaure Indigolösung wird soweit mit Wasser verdünnt, dass sie in einem Reagensglas ganz durchsichtig, aber noch dunkelblau erscheint. Nunmehr Zusatz von kohlensaurem Natron bis zur kräftig basischen Reaction, ferner von unmittelbar dem Finger entnommenem Blut, etwa ein Tropfen auf je 10 C.-C. der Indigolösung. Von ihr werden jetzt 9 C.-C. einem C.-C. wässriger Chininlösung von 1% zugesetzt, sodann gegen 10 Tropfen ozonisirtes Terpentinöl; das Ganze wird gut geschüttelt und mit einer Controle, die dem ersten Präparat bis auf den Centigramm Chinin ganz gleich ist, in Wasser von 40° gestellt.

Gleich beim Mischen der Indigo- und Blutlösung mit dem Alkaloid nimmt der blaue Farbstoff einen Stich in's Grüne an, der sich durch Schütteln mit Luft nicht ändert. Nach einigen Minuten Verweilens im Wasserbad fängt die Controle an, dunkelgrün zu werden und macht dann alle Nüancen durch bis zum klaren Gelb des Isatin. Das Präparat mit dem Chinin (1 : 1000 der ganzen Mischung) folgt viel langsamer; oft erst eine Stunde später als in der Controle ist alles Blau verschwunden.

Man stelle nun den Versuch in der Weise an, dass das Chinin 1 : 5000 oder 1 : 10,000 der ganzen Lösung beträgt. Der Erfolg ist beidemal noch sehr deutlich, selbstredend jedoch nicht in dem Maasse wie bei 1 : 1000.

Ausdrücklich hebe ich hervor, da dieser Punkt betreffs einer frühern Arbeit zu einem absprechenden, ganz und gar unbegründeten Urtheil Veranlassung gab*), dass die Reaction des Chininsalzes für das Endresultat hier gleichgültig ist. Man kann sich eines schwach basisch reagirenden Salzes, der genau neutralisirten Lösung desselben oder des officinellen stark sauren Bisulfat's bedienen — die Verzögerung des Farbenwechsels tritt jedesmal ein. Da jedoch Indigo in saurer Lösung rascher oxydirt wird als in alkalischer**), so ist

*) Vgl. Pflüger's Archiv, Bd. 5, S. 27.

**) Diakonow brachte verschiedenen Warmblütern indigoschwefelsaures Natron ins Blut und gewahrte fast die ganze Quantität in den Excreten wieder

es natürlich nicht gerade empfehlenswerth, durch Anwendung eines sauren Salzes den Chinineinfluss theilweise zu compensiren und sich so das Resultat unnöthig abzuschwächen.

Die Indigolösung nimmt man, wie vorher angegeben, kräftig alkalisch, weil sich dann das ganze Blut gleichmässig darin vertheilt und weil in ihr dann die freien Säuren des oxydirten Terpentinöls (besonders Ameisensäure) neutralisirt werden. Der Versuch gelingt zwar auch, wenn die Lösung in Folge der freien Schwefelsäure sauer reagirt, er verläuft jedoch anschaulicher bei Ueberschuss von Alkali.

Zum Vergleich habe ich einige andere Salze herangezogen. Es ergab sich Folgendes:

Ohne erkennbaren Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der Isatinbildung in der angegebenen Verdünnung waren Chlornatrium, Chlorcalcium, schwefelsaures Atropin, ein wenig das Strychnin; ungefähr gleich stark wie das Chinin zeigte sich das salzsaure Morphin; übertroffen wurde das Chinin von schwach basisch reagirendem salzsauren Cinchonin. Letzteres Ergebniss war mir um so merkwürdiger, als sich in einer experimentellen Dorpater Arbeit die Angabe findet, das Cinchonin stehe in seiner Fähigkeit, die Temperatur herabzusetzen, dem Chinin nicht nach und übertreffe es in der Verminderung des ausgeschiedenen Harnstoffs.*) Sollte vielleicht das in den Malariakrankheiten specifisch inferiore Cinchonin gegen den sonstigen Symptomencomplex „Fieber" dem Chinin sich gleich oder überlegen erweisen? Bei der grossen Preisdifferenz beider Medicamente wären erneute klinische Untersuchungen hierüber wohl der Mühe werth.

Die an das Chinin gebundene Säure scheint beim Hemmen der Isatinbildung ohne Einfluss zu sein; ich konnte wenigstens keinen wesentlichen Unterschied in der Wirkung des salzsauren, schwefelsauren und kohlensauren Präparates wahrnehmen, vorausgesetzt natürlich, dass sie in einer Menge und Form zur Anwendung kamen, wobei die alkalische Reaction der Indigolösung nicht auffallend alterirt wurde. Da nach Kerner jedes Chininsalz im Kreislauf sich zum Carbonat umwandelt, so ist bei der etwaigen Beziehung meiner

(bei Hoppe-Seyler 1867, S. 245). Der Grund davon kann ausser in der Alkalescenz der Körpersäfte nur in der Anwesenheit des Eiweisses und ähnlicher Stoffe gelegen sein. Schon Schönbein hat nachgewiesen, dass sie eher als der Indigo und das Guajak von dem activen Sauerstoff ergriffen werden und dass diese beiden Reagentien dann unberührt bleiben trotz der bestimmtesten Anwesenheit von Ozon.

**) Johannson, Beiträge zur Kenntniss der Cinchoninresorption. Inaug.-Diss. Dorpat. 1870. S. 55.

Resultate zum Leben die sehr präcise Einwirkung auch dieses Salzes von besonderem Interesse.

Durch diesen Versuch, der, mit Sorgfalt angestellt, sich als ganz schlagend präsentirt, wird dargethan, dass einige Alkaloide, speciell also das uns hier zunächst interessirende Chinin, schon bei hoher Verdünnung eine Oxydation aufhalten, welche durch die Gegenwart von Blut vollzogen wird. Es harmonirt das mit der Hemmung, welche die rasche freiwillige Oxydation von Protoplasma durch das Alkaloid erfährt. Ueber diesen Gegenstand liegt eine neue Bestätigung von Rossbach vor.*)

Es entsteht die Frage, welcher Theil des Blutes hier vom Chinin getroffen wird. Da man weiss, dass dem Hämoglobin und auch seinem Spaltungsproduct, dem Hämatin, die Eigenschaft zukommt, die sogenannte Sauerstoffübertragung zu veranlassen, so ist die Antwort einfach. Um ganz sicher zu gehen, habe ich den Versuch an Guajak und Indigo mit krystallisirtem Hämoglobin anstellen lassen und selbst wiederholt angestellt. Das Hämoglobin hatte ich aus Pferdeblut bereitet. Es bestand die bekannte Probe mit Sublimat, Bleiessig und Silbersalpeter, und für einige Versuche war es durch Umkrystallisiren auch von der immer noch anhängenden Phosphorverbindung befreit. Das Resultat war genau das nämliche wie mit frischem Blut.

Hoppe-Seyler's Angabe, dass nur unter Null gehaltenes Hämoglobin chemisch rein sei, lässt sich gegen meine Versuche nicht verwerthen. Ich habe dieselben mit absolut frischem Blut, das oft nicht einmal die Luft berührte, weil es aus dem Finger in der alkalischen Indigolösung ausgedrückt wurde, ausgeführt. Die Verwendung des Hämoglobin diente mir lediglich zur Controle. Dass ich die Lösung der Krystalle nur da verwandte, wo eine concentrirte Schicht mir nur die beiden charakteristischen Streifen des Oxyhämoglobin und sonst nicht die geringste Absorption darbot, ist selbstverständlich.

Die weitere Ursache der Hemmung, welche der beschriebene Oxydationsvorgang erfährt, wird man zunächst in irgend einer zersetzenden Einwirkung des Chinin auf das Hämoglobin suchen wollen. Ein solcher ist jedoch für die hier erforderliche Zeit nicht nachzuweisen. Nach Hoppe-Seyler „bringt jede Veränderung dieses Körpers eine Veränderung seiner Spectraleigenschaften mit sich“.**)

*) Die rhythmischen Bewegungserscheinungen der einfachsten Organismen. Verh. d. Würzburger phys.-med. Ges. N. F. Bd. 2. 1872.

**) Medic.-chem. Untersuchungen 1866, S. 134.

Wie man aber mikroskopisch beim Zusatz von Chinin in Serum gelöst keinen alterirenden Einfluss auf die rothen Blutkörperchen gewahrt, so ergiebt auch das Spektroskop, dass anfängliche ganz schwache Oxyhämoglobinstreifen viele Stunden später noch ungeschwächt vorhanden sind, nachdem ein basisches Chininsalz in starker wässriger Lösung hinzugefügt worden war. Es lässt sich sogar leicht nachweisen, dass Hämoglobin mit einem Zusatz von 1 : 100 bis 1000 des Ganzen an Chinin sich zu Anfang länger intact hält als die Controle, dass dort also das Methämoglobinband viel später erscheint. Auffallend und mir bis jetzt unerklärlich ist dabei die wiederholt constatirte Thatsache, dass ganz schwacher Chininzusatz, also etwa eins zu einigen Tausenden, nicht schützend einwirkt, sondern im Gegentheil die Zersetzung deutlich fördert. Es handelt sich aber hier bei gewöhnlicher Temperatur stets um Tage. Innerhalb der Zeit, in welcher der geschilderte Versuch abläuft, ist von einer zersetzenden Einwirkung, wie sie nach der obigen These von Hoppe-Seyler doch im Spectrum sich zeigen müsste, wenn das Chinin durch Zerlegung des Hämoglobin wirksam wäre, nicht das Geringste wahrzunehmen. Die Art der Einwirkung des Chinin auf den Blutfarbstoff bei Gegenwart reducirender Substanzen und activen Sauerstoffs bleibt also noch ebenso eine offene Frage wie das Zustandekommen der Oxydation selbst.*)

Andererseits lässt sich kaum verkennen, dass gerade das Hämoglobin der Angriffspunkt für das Chinin ist, und nicht der Indigo

---

*) Ich gehe hier nicht ein auf das rein chemische Verhalten des krystallinischen Hämoglobin gegenüber dem Chinin, sondern gedenke die bereits vorhandenen Dinge ein andermal und erweitert für sich allein zu bringen. — Hinsichtlich der Fähigkeit des Alkaloides, faulige Zersetzungen aufzuhalten, hat Plugge es mit der Carbolsäure verglichen und deren Superiorität dargethan (Pflüger's Archiv V. S. 538), dabei aber, während er sich auf meine Arbeiten bezieht, zu erwähnen vergessen, dass ich selbst genau das Nämliche bereits angegeben hatte (Virchow's Archiv LI. S. 173). Uebrigens ist die Carbolsäure ebensowenig wie das Chinin allmächtig (vgl. Steiner, Wiener med. Wochenschrift 1872, S. 711). Es kommt eben überall darauf an, dass die Antizymotica in genügender Quantität und passender Weise applicirt werden können und applicirt werden. Auch die von Nothnagel in seiner Arzneimittellehre S. 441 über das hypermangansaure Kali angezogenen Einsprüche erledigen sich von demselben Gesichtspunkt aus. Dieses Salz ist ein starkes Gift für die gewöhnlichen Fäulnissvibrionen; wo aber trotz seiner Anwendung hiervon nur einige wenige übrig bleiben und weiterer Nährboden disponibel ist, da kann die Fäulniss ebenso wieder losgehen, als ob das zerstörende Salz gar nicht vorhanden gewesen wäre. Für die innere Medication gelten *ceteris paribus* dieselben Grundsätze. Deshalb ist es mir nicht recht verständlich, wie rationelle

und das Guajak oder das ätherische Oel. Bleibt das Hämoglobin ganz weg, so erhält man durch Chininzusatz jedesmal raschere Oxydation. Indigolösung mit schwach basisch reagirendem salzsauren oder schwefelsauren Chinin allein gemischt giebt an und für sich sofort einen Stich in's Grüne, der durch Schütteln mit Luft nicht wieder verschwindet. Setzt man das Präparat mit einer Controle in Wasser von 40° C., so entbläut sich durch den Sauerstoff der Luft jenes Präparat eher als dieses. Ferner, eine Mischung von alkalischer Indigolösung mit Terpentinöl und Chinin entfärbt sich beim Schütteln und darauf folgenden Erwärmen auf 40° ebenfalls rascher als die nämliche Mischung ohne Chinin, und bleibt farblos oder gelblich, wenn wieder auf's Neue mit Luft geschüttelt wird. Jedenfalls zeigt sich, wie man den Versuch auch anstellen mag, dass das Chinin seine hemmende Wirkung nur dann äussert, wenn Blutfarbstoff zugegen ist. Ohne ihn wirkt es eher beschleunigend.

Was die Verwerthung der Sauerstoffübertragung durch Hämoglobin für den thierischen Organismus angeht, so war ich selbst nie geneigt, diesen Vorgang und die von mir beschriebene pharmakologische Modification nun ohne Weiteres dem Leben zu appliciren. Noch viel weniger aber kann seine etwaige Bedeutung abgeschwächt werden durch die Bemerkung, dass auch Eisenvitriol, Platinmohr, Harnsäure und andere Dinge sauerstoffübertragend seien, denn wir führen sie eben gar nicht oder nur in verschwindender Dignität im Kreislauf. Thatsächlich steht fest: wir sehen unter dem Einfluss des Blutes einen Oxydationsvorgang an organischen Körpern sich vollziehen, und sehen ferner, dass es möglich ist, diese Oxydation durch Chinin schon in starker Verdünnung zu hemmen. Ich überlasse es dem Bedürfniss jedes Einzelnen, daraus für die Lehre von der Therapie des Fiebers sich so viel und so wenig zu entnehmen, als ihm zusagt.

Sollte das Chinin im Stande sein, wie auch Manassein auf

Aerzte z. B. in einer heftigen Pockenepidemie von der Darreichung einer einzigen Dosis Chinin von einem Grm. in 24 Stunden mehr als nur rasch vorübergehende Wirkung erwarten können (vgl. Lothar Meyer, Deutsche Klinik 1872, Nr. 29). Gerade die Variola bietet nach zahlreichen Berichten (vgl. zuletzt Schwenninger in der Berl. klin. Wochenschr. 1872, Nr. 48) für eine der Intensität des zu bekämpfenden Zustandes angemessene Darreichung des Chinin ein günstiges Terrain. Die von jener relativ kleinen Gabe verzeichnete „günstige Wirkung“ hätte doch wohl zur Wiederholung schon nach 6 oder 12 Stunden führen dürfen. Kam damit kein bleibendes Resultat heraus, so hatte das verneinende Endurtheil Beweiskraft, aber auch höchstens dann.

Grund seiner Versuche ebenso wie von der Kälte, dem Alkohol und der Blausäure annimmt, während des Lebens auf die rothen Körperchen in der Weise einzuwirken, dass die Sauerstoffabgabe erschwert wird, so würde das noch eine specielle Bedeutung haben für die von mir gezeigte Einwirkung auf die auswandernden weissen Körperchen. Bereits früher (Virchow's Archiv 1869, S. 143 Anm.) habe ich auf eine Thatsache hingewiesen, die dann von Heller und neuerdings von Zahn beschrieben wurde; es ist das Aufhören jeder Auswanderung, wenn keine rothen Körperchen vorhanden sind.

Auf Grund einer langen Reihe von Beobachtungen am Mesenterium des Frosches kann ich die mehrfach versuchten Erklärungen des Cohnheim'schen Versuches, die an Druckverhältnisse und Reibung sich anlehnen und einen wesentlichen Punkt ganz übersehen, nicht theilen.

Die weissen Körperchen, welche beim Passiren enger Gefässe an der relaxirten Wand vermöge der eigenen Klebrigkeit haften bleiben, empfangen ihre Anregung, wie es mir scheint, von dem Sauertoff der an ihnen fortwährend vorbeigleitenden rothen. Wo dieser fehlt, da erhält man Bilder wie Balogh sie ganz richtig wiedergab, nur durchaus unzutreffend erklärte.*) Als an eine Folie für die hier in Rede stehenden Verhältnisse erinnere ich an das, was Kühne über den Einfluss des Oxyhämoglobin auf das Protoplasma der Flimmerzellen und die Bewegungen der Flimmerhaare geschrieben hat**) Letztere entnehmen nicht nur der Atmosphäre oder der in Wasser absorbirten Luft den Sauerstoff, dessen sie zur Entwicklung lebendiger Kraft bedürfen, sondern sie sind auch im Stande, ihn dem oxydirten Blutfarbstoff zu entziehen. Alle Bewegung steht still, wenn kein disponibler Sauerstoff mehr da ist. Die Uebereinstimmung zwischen dieser Beobachtung Kühne's und dem, was man im blossgelegten Froschmesenterium gewahren kann, lässt nichts zu wünschen übrig. Ist jene Ladung durch den Sauerstoff die treibende Kraft für das contractile Protoplasma der weissen Zellen, so begreift sich das Andere mit grosser Wahrscheinlichkeit. Die Activität kann nur da zum Ausdruck kommen, wo das Protoplasma Ruhe hat, denn es ist bekannt, dass in kräftig strömenden Medien Alles im Kugelzustand beharrt. So sieht man auch meist, dass die weissen Körperchen langgestreckt an die Gefässwand sich anlagern; sie weichen dem Strom des Serums aus. Nie zeigen sie Fortsätze nach der Stromesachse hin, sondern nur dort, wo keine Bewegung der Flüssigkeitssäule sie hindert, also dicht an der Wand, woran sie kleben;

*) Virchow's Archiv, Bd. 45, Taf. 2. Fig. 1 und 4.

**) M. Schultze's Archiv, Bd. 2, S. 374.

und **hier drücken sie sich vermöge des ihnen beigebrachten Sauerstoffimpulses durch das weiche nachgiebige Gewebe nach aussen.**

Die Wirkung des Chinin auf den kranken Organismus ist eine vielgestaltige. Bei der Eiterbildung haben wir mit aller Sicherheit *einen* Factor vor uns: den lähmenden Einfluss auf die Bewegungsenergie der weissen Zellen. Kommt dazu, dass wir auch den zweiten begreiflich und vielleicht annehmbar finden: die Hemmung der O-Abgabe von den rothen Körperchen auf die weissen Zellen, — so brauchen beide Effecte relativ nur klein zu sein, um in gemeinsamer Quantität einen merkbaren Ausschlag zu geben. Local davon unabhängig, aber in der Sache gleich, würde sich ebenso die Verminderung der Gesammtoxydation gestalten, wie sie durch das Thermometer und durch die Abnahme des Stickstoffs im Harn (H. Ranke, Kerner, Jürgensen, v. Boeck) bisher gemessen wurde. Ueberall wo unter dem Einfluss protoplasmatischer Zellen Sauerstoff von den rothen Körperchen her übernommen und verarbeitet wird, muss die Lähmung in Betracht kommen, welche Verbindungen wie Chinin, Blausäure*) und Alkohol**) auf beide dabei betheiligten Gebilde ausüben. Womit aber nicht gesagt sein soll, es sei dies der einzige Weg, auf dem jene fieberwidrigen Agentien zur Wirksamkeit gelangen.***)

Bonn, 1. November 1872.

---

*) Vgl. Hoppe-Seyler, Untersuchungen 1866, S. 140.

**) Schmiedeberg, Virchow's Archiv, ref., Bd. 51. S. 171.

***) Die Einwände Riegel's gegen das Entstehen von Fieber nach Durchschneidung des Rückenmarks treffen keineswegs den pharmakologischen und in meiner Arbeit (Virchow's Archiv, Bd. 51) hauptsächlichen Theil, dass nämlich die antipyretische Chininwirkung unabhängig ist von den Nervenbahnen, welche durch das Rückenmark verlaufen; abgesehen davon, dass jene Einwände mir nicht beweisend erscheinen.

III.

Beiträge zur Kenntniss der Micrococcen.

Von

E. Klebs.

(Hierzu Tafel 1—4.)

Die anatomische Beobachtung infectiöser Krankheiten hat in den letzten Jahren so zahlreiche Belege für die Anwesenheit jener Formen von Schistomyceten, die wir gewöhnlich als Micrococcen, Bacterien u. s. w. bezeichnen, geliefert, dass deren Bedeutung für die im Körper vor sich gehenden Processe wohl als sichergestellt betrachtet werden kann; bei der grossen Masse der einschlägigen Untersuchungen würde eine Zusammenstellung der betreffenden Angaben und die Würdigung ihres Gewichtes im Ganzen wenig Nutzen bringen und dürfte es schwierig sein, die Verdienste der vielen Beobachter, die sich an diesen Untersuchungen betheiligt haben, in das richtige Licht zu stellen. Ich verzichte daher auf eine historische Recapitulation von Thatsachen, die ohnedies der Erinnerung jeden Lesers lebhaft genug vorschweben. Es kann nicht mehr geleugnet werden, dass der Nachweis der Micrococcen als Körper, welche wesentlich verschieden sind von den normalen Bestandtheilen des Organismus, in zahlreichen Infectionskrankheiten in völlig genügender und exacter Weise geliefert ist.

Dagegen harren andere, mit jener anatomischen Beobachtung eng verbundene und das eigentliche Wesen dieser Processe betreffende Fragen ihrer Lösung oder sind wenigstens nur theilweise gelöst worden. Hierher gehört die vor Allem sich aufdrängende Forderung, Näheres

über die Natur, die Verbreitungsweise ausserhalb des Körpers und die Wirkungsweise dieser Körper, nachdem sie in den Organismus eingedrungen sind, zu ermitteln. Die folgenden Blätter sollen einige Beiträge zur Lösung dieser schwerwiegenden Aufgabe liefern; weitere Untersuchungen, welche theils schon unternommen, theils vorbereitet sind, werden diese Mittheilungen ergänzen und vervollständigen müssen. —

I. Die Entwicklung des Microsporon sept. und des Diphtheritis-Pilzes.

Nachdem die anatomische Untersuchung wichtige neue Thatsachen geliefert hat, welche geeignet sind einen grossen Theil unserer pathologischen Anschauungen umzugestalten, bleibt es Aufgabe der experimentellen Forschung, die Entwicklung der beobachteten Erscheinungen weiter zu verfolgen, die Ursache und Verknüpfung der einzelnen Phasen derselben festzustellen. Um diese Aufgabe in ihrem ganzen Umfange und damit auch die Schwierigkeiten derselben vollständig zu erkennen, ist es zweckmässig sich auf den Standpunkt derjenigen zu stellen, welche so wichtigen Neuerungen gegenüber einen gerechtfertigten, auf Vernunftgründen beruhenden Skepticismus geltend machen. Je mehr eine Theorie erwünschten Verhältnissen entspricht, um so eher lässt der Forschende sich von einem vermeintlichen Uebereinstimmen derselben mit den Thatsachen täuschen und deutet die letzteren nach seinem Wunsch. Es ist deshalb ein Zeichen gesunder Entwicklung der pathologischen Anschauungen, dass, trotzdem die hier zu beweisenden Ansichten als theoretische Forderungen seit Langem aufgestellt und mit der höchsten logischen Schärfe verfochten worden sind*), die streng wissenschaftliche Forschung noch wenig Notiz von denselben genommen hat. Hier gilt es aber neue Thatsachen vorzuführen, während die Gültigkeit des logischen Beweises bei der grossen Mannigfaltigkeit der Naturerscheinungen immerhin zweifelhaft bleiben muss.

Stellen wir uns demnach aus guten Gründen auf den Standpunkt des Skeptikers, so werden sich gegen die durch die neueren anatomischen Forschungen festgestellten Thatsachen folgende, die Deutung derselben betreffende Einwendungen erheben lassen:

1. Die constante Anwesenheit dieser Körperchen in gewissen

---

*) Ich verweise auf die vortreffliche Darstellung dieser Anschauungen in Henle's path. Untersuchungen 1840, welche die logische Nothwendigkeit eines Contagium animatum in unübertrefflicher Weise entwickeln. Man kann nur bedauern, dass die Untersuchung so scharf gefassten Forderungen nicht früher einen sicheren Boden lieferte.

Krankheiten zugegeben, so geht aus dieser an und für sich schon weit gehenden Annahme noch keineswegs hervor, dass dieselben sich nicht aus Körperbestandtheilen selbst unter dem Einfluss anderer Krankheitsursachen entwickeln. Ebensowohl wie die zelligen Elemente des Körpers sich unter der Einwirkung einer Entzündungsursache vermehren, könnten die Micrococcen aus spärlichen, leicht zu übersehenden Individuen sich entwickeln, wenn die dazu günstigen Bedingungen eintreten.

2. Sollte sich auch dieser Einwand beseitigen lassen und gezeigt werden können, dass diese Körperchen nur nach ihrer Importation von aussen her im Körper sich entwickeln und nur in der Begleitung bestimmter Krankheitsformen vorkommen, so bliebe doch ihre Natur noch vollkommen im Unklaren, namentlich wäre noch nachzuweisen, dass dieselben mit Fortpflanzungsvermögen begabte Organismen seien. Es können dieselben, wie mir ein scharfsinniger botanischer College einwendete, als einzige Ursache gewisser pathologischer Zustände nachgewiesen werden, ohne dass es deshalb nothwendig wäre, dieselben als pflanzliche Organismen anzusprechen.

Was die erste Einwendung betrifft, so wird dieselbe theilweise durch schon geleistete Nachweise widerlegt. Gelingt es, die in Frage stehenden Körperchen in völlig isolirtem Zustande auf einen Organismus einwirken zu lassen und werden hierdurch die erwarteten Krankheitserscheinungen herbeigeführt, so kann die Bedeutung als Krankheitserreger nicht mehr zweifelhaft sein. Dieser Nachweis ist nun für mehrere derselben in, wie mir scheint, genügender Weise geliefert worden: ich rechne hierher die Untersuchungen von Davaine über die Bacteridien des Milzbrandes, nach denen die mechanische Isolirung und Uebertragung einiger weniger dieser Stäbchen genügte, um ihre erst locale, dann allgemeine Verbreitung im Körper des Versuchsthiers unter den Erscheinungen der Milzbranderkrankung herbeizuführen. Vollkommener noch waren die Isolationsversuche von Chauveau, welche derselbe mit den Körperchen der Vaccinelymphe anstellte, die später von Burdon-Sanderson mit demselben Erfolg wiederholt wurden.

Durch dieselben wurde gezeigt, dass, nachdem Vaccinelymphe der Einwirkung der Schwere überlassen wurde, die obersten Schichten ihre Wirksamkeit total einbüssen, während die tiefsten sie im höchsten Grade behalten, die mittleren dagegen wechselnde Resultate liefern. Nimmt man an, was freilich erst zu beweisen bleibt, dass die gelösten Bestandtheile der Versuchsflüssigkeit in allen Schichten eine gleiche Zusammensetzung besassen, so folgt, dass nur die körperlichen De-

posita die Krankheitsträger sein können. Indess lässt sich ein nicht unerhebliches Bedenken gegen diese Annahme erheben, welches von der Fähigkeit der Oberflächenh ergenommen ist, Flüssigkeiten zu condensiren. Je grösser die Oberfläche im Verhältniss der Masse, desto stärker werden die condensirten Substanzen fest gehalten; bekanntlich beruht hierauf ein Theil der Contactwirkungen poröser und fein vertheilter Körper, wie Kohle und Platinschwamm. In gleicher Weise kann also in unserem Fall eine Condensirung des „Krankheitsstoffes" auf den sich am Boden des Gefässes anhäufenden Körperchen erfolgen.

Weitere Isolationsversuche wurden in Bern unter meiner Leitung von Tiegel angestellt, welcher sowohl aus bacterienhaltigen Flüssigkeiten von Milzbrand, wie aus septischen Flüssigkeiten die körperlichen Theile mittelst Filtration trennte*). Bei Anwendung von Thonzellen, durch welche mittelst der Bunsen'schen Wasserluftpumpe dieselben hindurch gepresst wurden, gelang die Isolation vollkommen und konnten die an der Oberfläche der Thonzellen haftenden körperlichen Theile beliebig lange mit destillirtem Wasser gewaschen werden, um jede Spur der anhaftenden Flüssigkeit zu entfernen. Das erste Filtrat und die weiteren Waschwässer waren absolut unwirksam, falls sie aus Milzbrandflüssigkeiten stammten, während durch die aus septischen Flüssigkeiten entnommenen ein kurz dauerndes Fieber erzeugt wurde. Die erste Beobachtung ist vollkommen unzweideutig, die zweite hingegen lässt die Möglichkeit einer unvollkommenen Scheidung des Festen und Flüssigen zu; ich habe geglaubt annehmen zu dürfen, dass es sich hierbei um die Filtration von gelösten Umsetzungsproducten handelte, welche das Fieber erzeugen, ganz ähnlich wie dieses auch Hoppe-Seyler in seiner bekannten Arbeit annimmt. Die Gründe für und wider diese Annahme hier aufzuführen. würde zu weit von unserem Gegenstande abführen. Uebrigens ist diese Frage für den Augenblick für uns von geringerer Bedeutung; mag dieselbe in diesem oder jenem Sinne entschieden werden, so wird die Bedeutung der Körperchen für die Fiebererzeugung nicht in Frage gestellt, sondern zugegeben, dass die letztere entweder direct oder indirect von den Körperchen bewirkt wird.

Endlich hat Bergmann**) durch Gefrierenlassen micrococcenfreie Flüssigkeit aus faulender Pasteur'scher Flüssigkeit dargestellt

*) E. Tiegel, Corresp.-Blatt f. schweizer Aerzte 1871, S. 275 und: Ueber die fiebererregende Eigenschaft des Microsporon septicum. In.-Diss. Bern 187[illegible].

**) Deutsche Ztschr. f. Chir. I, 396 ff. Auffallend ist es, dass B. zwar die Methode der Filtration, aber nicht ihren Urheber erwähnt, obwohl er sonst nicht sparsam in Citaten ist.

und wie Tiegel die Bacterien durch Filtriren mit Thonzellen zu isoliren gesucht, indess scheinen seine Thonzellen Sprünge oder zu grosse Poren gehabt zu haben, denn er erhielt zahlreiche Micrococcen im Filtrat; dagegen beobachtete er, dass bei dem Frieren und Aufthauen bacterienhaltiger Flüssigkeit dieselbe sich schichtet und die Oberfläche in der Tiefe einiger Linien bacterienfrei wird. Uebrigens gelingt diese Schichtung auch ohne Frieren unter Oel, allein die Methode ist ebenso wenig sicher, wie die von Chauveau.

So sehr ich mich bemühe, haltbare Einwendungen gegen die zwingende Natur dieser Schlussfolgerung zu finden, ist mir dieses nicht gelungen und sind auch anderweitig dergleichen Gründe nicht vorgebracht worden. Die Wirkungslosigkeit der von Milzbrandbacterien befreiten Flüssigkeit, wie die enorme Wirksamkeit der septischen Micrococcen nach ihrer Trennung von der ursprünglichen Flüssigkeit und Reinigung durch Waschen mit H_2O beweist, dass die Uebertragung der betreffenden Processe nur durch die körperlichen Theile vermittelt wird, die entweder direct oder vermöge der Umsetzungen, welche sie erfahren, resp. einleiten, wirksam werden.

Nur in einer Beziehung könnte ein scheinbar gültiger Einwand erhoben werden. Da die Procedur des Filtrirens nach der angeführten Methode doch mindestens einige Stunden währt, so wäre es möglich, dass während dieser Zeit trotz aller Vorsichtsmaassregeln Verunreinigungen des Versuchsobjectes einträten. Gegen denselben lässt sich aber, wie mir scheint, die constant bleibende, charakteristische Wirkung der gereinigten Körperchen anführen, indem die Milzbrandbacterien immer zur Entwicklung langgliedriger Fäden führen, (s. d. Arbeit von Tiegel), die septischen Microsporen stets das charakteristische Fieber hervorrufen, wie in der Arbeit eines anderen meiner Schüler, Herrn Dr. Sapalski*), gezeigt ist. Auf eine, die Reinigung der angewandten Substanzen bezweckende Methode komme ich weiter unten zurück.

Nachdem so für diese beiden Zustände die Nothwendigkeit der Anwesenheit der Körperchen in dem Organismus nachgewiesen ist, bleibt nur noch die Frage zu lösen übrig, ob dieselben nicht auch spontan im Körper entstehen können, während sie allerdings meistens erst nach Uebertragung von aussen her die Krankheiten hervorrufen. Berücksichtigen wir die in meinem Buche über die Schusswunden bezüglich des Vorkommens von Microsporon septicum bei multipler Osteomyelitis angeführten Beobachtungen, so erhält diese Möglichkeit sogar

*) Würzb. Verh. 1872.

einiges Gewicht, indem bei dieser Krankheit ohne vorhergegangene Verletzung der Körperoberfläche eine massenhafte Entwicklung von Micrococcen in der Tiefe der Gewebe, namentlich im Knochenmarke stattfindet.

Um diesen, aus unseren eigenen Untersuchungen hervorgehenden Einwand zu entkräften, waren neue Versuche nothwendig, welche die Frage zu entscheiden suchen, ob eine spontane Genese dieser Körperchen aus den Bestandtheilen des normalen Organismus stattfindet unter Bedingungen, welche ihre Entwicklung überhaupt ermöglichen.

Es ist diese Frage von Fr. Lüders und Hensen*) bereits in bejahendem Sinn beantwortet worden, indem diese beiden Forscher dem gesunden, lebenden Thiere Blut entzogen unter Bedingungen, welche eine Verunreinigung durch von Aussen her in dasselbe gelangende Keime ausschliessen sollten. Auch unter den angewandten Vorsichtsmaassregeln wurde in solchem Blut die Entwicklung von Bacterien beobachtet. Der von Hensen angestellte Versuch über die Erzeugung von Vibrionen im Blut findet sich mit folgenden Worten mitgetheilt (l. c. S. 343): „Eine doppelt Uförmige Röhre ward einerseits mit etwas Wasser, andererseits mit Quecksilber gefüllt, zugeschmolzen und bei 140° C. gekocht. Dann ward der eine an der Lampe vorher erhitzte Schenkel in das abgebundene Herz eines frisch getödteten Hundes gestossen, darin abgebrochen und nun durch Abgiessen des Quecksilbers aus dem anderen Rohr Blut eingesogen; alsdann wurden beide Enden wieder zugeschmolzen und der Apparat in die Brutmaschine gesetzt. Dieses Blut enthielt, nachdem es drei Tage bei 40° C. gestanden hatte, Vibrionen in Bewegung, während andere Röhren, die in der Kälte standen, noch keine Belebung zeigten“.

Ich bin weit entfernt davon, gegen diese Versuchsmethode Einwendungen zu erheben, im Gegentheil kann ich nicht mit dem Verfasser übereinstimmen, dass auf diese Weise kein dauernder Erwerb zu gewinnen sei. Dagegen ist in der Mittheilung nicht angegeben worden, ob die Versuche hinlänglich zahlreich angestellt sind, um, wenn auch nur mit einiger Wahrscheinlichkeit, eine allgemeine Gültigkeit ihrer Resultate zu begründen; ausserdem würde ich es vorziehen, dem lebenden Thier die Blutproben zu entziehen, da schon die Eröffnung der Brusthöhle unmittelbar nach dem Tode eine Aspiration der Fäulnisskeime durch die angeschnittenen Venen bedingen kann.

---

*) Archiv für mikroskop. Anatomie, III. S. 318.

Bei der Wichtigkeit, welche diese Frage zu besitzen scheint, habe ich die Versuche von Hensen*) in modificirter Weise wiederholt. Namentlich hielt ich es für nothwendig, das Blut dem lebenden Thier zu entnehmen und die Röhren nicht durch Ausfliessenlassen von Quecksilber, bei welcher Manipulation ebenfalls unerwünschte Störungen eintreten können, zu gewinnen. Ferner war es nothwendig, völlig unverletzte und kräftige Thiere mit solchen zu vergleichen, welche der Einwirkung putrider Substanzen früher ausgesetzt worden waren. Die Versuche wurden am Anfang dieses Jahres in Bern begonnen und im Sommer in Würzburg fortgesetzt.**)

Zum Sammeln des Bluts benutzte ich dünne Glasröhren von ungefähr 30 Cm. Länge und 3 Mm. Dicke, welche an den Enden dünn ausgezogen wurden. Dasjenige Ende, welches in das Herz eingeführt werden sollte, erhielt einen ziemlich langen und sehr dünnen, leicht abbrechenden Hals, welcher in eine länglich ovale, sogleich zugeschmolzene Erweiterung überging. Derartige Röhren, die selbstverständlich schon vorher mit concentrirter Schwefelsäure und kochendem Wasser gereinigt waren, wurden in einem Schiessofen durch 3 Stunden auf 160° C. erhitzt, sodann die noch offenen spitzigen Enden etwas hervorgezogen und mit einer Gaslampe zugeschmolzen. Von den langsam erkalteten Röhren sprang trotz der Dünnheit ihrer Wandung und der Luftverdünnung in ihrem Inneren keine. Vor dem Einführen in die V. jugularis externa und das rechte Herz von nicht narkotisirten Hunden wurde die zu incidirende Hautfläche, wie die Röhren selbst, sorgfältig mit Carbolsäure und Spiritus gewaschen, die Vene gewöhnlich nicht vollständig isolirt und mit einer frisch geglühten Scheere angeschnitten, die Blutung durch Einführen der Röhre und Anlegen einer Klemmpincette an den oberen Theil gestillt. Nachdem das kolbige Ende der Röhre in dem rechten Herzen angelangt war und die Contractionen des Herzmuskels der Röhre mitgetheilt wurden, suchte ich durch vorsichtiges Tasten mit der letzteren eine resistente Stelle des Herzens auf und brach durch eine seitliche Bewegung der Spitze diese ab. Das Blut erfüllte dann gewöhnlich die Hälfte der Rohrlänge. Die nur eben hervorgezogene Röhre wurde schliesslich sofort über der Venenöffnung mit

*) Die Versuche von Fr. Lüders, welche an demselben Orte S. 328 angeführt werden, kann ich nicht als beweisend betrachten, da bei denselben die Blutproben erst 24 Stunden nach Eröffnung der Röhren untersucht wurden.

**) Die Resultate dieser Versuche wurden von mir in der path.-anat. Section der Leipziger Naturforscherversammlung mitgetheilt und sind in dem Tageblatt derselben (S. 212) auszugsweise publicirt worden.

einem Bunsen'schen Gasbrenner zugeschmolzen, dann erst die Vene definitiv geschlossen und die Wunde zugenäht.

Die Störungen, welche durch die gewöhnlich nicht ausbleibenden Verletzungen der Herzwandung durch die abgebrochene Glasspitze herbeigeführt werden, sind äussert gering, bisweilen gar nicht wahrnehmbar. Die Hunde schienen sich in den nächsten Tagen meist etwas ruhiger zu verhalten, der Puls war vielleicht vorübergehend etwas beschleunigt, sonst waren keine Veränderungen im Herzen während des Lebens nachzuweisen und die Thiere lebten in anscheinend ungestörter Gesundheit fort, bis sie zu weiteren Versuchen benutzt wurden. Nach dem Tode fanden sich dann die Spuren von Stichverletzungen des Herzens in sehr verschiedener Weise, in einzelnen Fällen war keine Spur einer Verletzung aufzufinden, in anderen eine einzige kleine, strahlige Narbe, meist an der linken Seite der Tricuspidalis in der Vorhofswand, oder es zeigten sich deutliche Spuren ausgedehnterer Verletzung; so fand ich in einem Falle eine feine Narbe in der Vorhofsscheidewand, einem Mitraliszipfel und der gegenüberliegenden Wand des linken Ventrikels. In diesem Fall musste dahingestellt bleiben, aus welcher von beiden Herzhälften das Blut geschöpft war, was indess für die Resultate keinen Unterschied machte.

Auffallender Weise konnte trotz sorgfältigsten Suchens in den Körpern der Hunde, die sämmtlich erst nach längerer Zeit getödtet wurden, die abgebrochene Glasspitze selbst nicht mehr gefunden werden. Es ist ganz sicher, dass dieselbe weder im Herzen noch in den Lungen vorhanden war, da diese Theile mit grosser Genauigkeit vollständig durchtastet werden können. Da sie wohl unzweifelhaft meistens von dem Blutstrom in die Lungenarterie geführt sein müssen, kann von hier aus keine andere Elimination stattgefunden haben, als durch Perforation des Lungengewebes. Das Fehlen jeder anatomisch nachweisbaren Spur dieses Weges bietet einen neuen Beleg für die vollständige Unschädlichkeit von Fremdkörpern, welche nur vermöge ihrer physikalischen Eigenschaften eine Einwirkung ausüben können.*)

---

*) Derselbe Schluss gilt auch für stählerne Nadeln, die ich vor Kurzem in zahlloser Menge im subcutanen und periostealen Gewebe der unteren Extremitäten antraf. Nur in dem Magen fanden sich zahlreiche, punktförmige, weissliche Narben; im Periost waren einzelne von Knochenschichten umgeben, sonst lagen sie scheinbar frei im Gewebe, von geringen Oxydschichten bedeckt. Namentlich das Peritoneum zeigte keine Spur von Entzündung, mit Ausnahme des Douglas'schen Raums, der einige wenige kleine strahlige Narben

Was nun das in den Röhren eingeschlossene Herzblut betrifft, so verhält sich dasselbe etwas verschieden, je nach der äusseren Temperatur. Immer trat zuerst Gerinnung ein, die sich aber bald wieder löste, namentlich wenn die äussere Temperatur nicht sehr niedrig war; die Blutkörperchen lösten sich dann und der Inhalt wurde vollkommen durchsichtig; sodann begann von Neuem die Flüssigkeit trüb zu werden und zu erstarren, indem sich Krystalle in derselben ausschieden. Bisweilen, wie namentlich im warmen Sommer, trat die Krystallisation sogleich bei der Auflösung der Blutkörperchen ein und es fehlte daher das Zwischenstadium der flüssigen Beschaffenheit.

Einen besonderen Vortheil bietet diese Methode dar, indem man einzelne Theile des Inhalts, ohne eine Veränderung befürchten zu müssen, untersuchen kann. Es gelingt dieses durch Abschmelzen von Stücken der Röhren vor der Glasbläserlampe und ist es zweckmässig, wenn man dieses Ziel im Auge hat, die Röhren, nachdem sie geschlossen, horizontal zu lagern oder die Oberflächen durch Rotation gleichmässig zu benetzen. Bei dem Abschmelzen vor der Spitzflamme des Glasblasetisches wird nur ein kleiner Theil der Substanz verkohlt und verascht, was man an der geringen Breite der an dieser Stelle entstehenden Schwärzung und späteren Entfärbung des Inhalts sieht, dann bläht sich das erweichte Glas durch den steigenden inneren Druck in der Flamme selbst auf, platzt hier und kann nun die Röhre in zwei sich von selbst schliessende Theile auseinandergezogen werden. Es ist also der kurze Moment der Eröffnung der Röhre für unseren Zweck unschädlich, da er innerhalb der heissen Flamme vor sich geht.

In solchen Röhren kann man nun das Blut gesunder Hunde eine, wie es scheint beliebig lange Zeit conserviren, ohne dass sich Bacterien oder Monaden in demselben entwickeln. Die Krystalle bleiben unverändert und erreichen z. Th. sehr bedeutende Grössen. Oeffnet man eine solche Röhre durch Abschneiden eines Endes und lässt dieselbe offen im Zimmer stehen, so tritt nach kurzer Zeit Verflüssigung des Krystallbrei's ein, die Flüssigkeit nimmt statt der dunkelrothen Farbe ein violettes, lackfarbenes Aussehn an und enthält nun

---

aufwies. — Fast noch auffallender zeigte sich diese Immunität des Peritoneums in einem Fall, in welchem ein Weinbergpfahl in das Rectum eingedrnngen, dieses perforirt hatte und nun durch die Bauchhöhle bis zum Diaphragma vorgedrungen war dieses selbst zerrissen hatte: Die Rectumwunde war geheilt, auf dem Peritoneum keine Spur von Entzündungsprocessen, in der Lunge dagegen ein grosser Gangränherd neben eitriger Pleuritis.

zahlreiche Schistomyceten. Es verhält sich also eine dem Thierkörper entnommene Flüssigkeit verschieden, je nachdem sie der Einwirkung der äusseren Atmosphäre oder, sagen wir lieber, derjenigen der verunreinigten Stubenluft ausgesetzt war oder nicht. Im letzteren Fall bleibt die Entwicklung von Fäulnisskeimen aus.

Der Beweis, dass diese letzteren nicht spontan sich unter günstigen Bedingungen aus normalem Thierblut entwickeln können, ist indess hiemit noch nicht geliefert, indem ja die besonderen Bedingungen, unter denen das im Glasrohr eingeschmolzene Blut sich befand, dieser Entwicklung ungünstig sein konnten. Man könnte hierher rechnen Druckdifferenzen, die in dem Rohre entstehen; so beobachtet man meist bei dem Eröffnen eine geringe Erniedrigung im Inneren, indem wahrscheinlich der Sauerstoff der miteingeschlossenen Luft resorbirt wird. Man könnte also annehmen, dass dieses oder der bald eintretende O-Mangel die Ursache des Ausbleibens der Fäulnisskörperchen ist, und dass dieselben sich erst dann zu entwickeln beginnen, wenn von Neuem Sauerstoff zugeführt wird.

Die Entscheidung über diesen Punkt hätte man nach Art der Pasteur'schen Versuche durch Zuführung filtrirter Luft wahrscheinlich erreichen können, allein da mir die Filtration durch Baumwolle mit anderen Flüssigkeiten unsichere Resultate ergab, verzichtete ich auf diese Methode um so lieber, als auf einem anderen, einfacheren Wege zufällig sich das gewünschte Resultat ergab.

Die oben erwähnten Röhren wurden im Januar 72 von 2 Hunden gewonnen, von denen der eine, ein älteres, intactes und kräftiges Thier, der andere ein kleineres, schon vielfach zu Fieberversuchen verwendetes Thier war (s. Sapalski l. c.). Von jedem wurden eine Anzahl Röhren gewonnen, die zum Theil sich noch in meinem Besitze befinden. Die Untersuchung derselben konnte wegen meiner Uebersiedlung nach Würzburg erst daselbst vorgenommen werden; es zeigte sich nun, dass in beiden Reihen die Beschaffenheit des eingeschlossenenBluts eine beinahe gleiche war. Dasselbe war vollkommen fest und undurchsichtig geworden, nur in dem der letzteren Versuchsreihe war neben dem festen Inhalt etwas klare, röthlich gefärbte Flüssigkeit vorhanden.

Von je einem Exemplar jeder Reihe wurden nun gleichlange Stücke abgeschmolzen, sodann ihr Inhalt mikroskopisch untersucht, nachdem zufällig die nicht bezeichneten Stücke einige Zeit liegen geblieben waren, so dass ihre Herkunft nicht mehr bestimmt werden konnte. Der Inhalt beider bestand aus einer dichten Masse sehr schön gebildeter, grosser Hämoglobinkrystalle und spärlichen kug-

lichen rothen Blutkörperchen; doch gelang es, in einem derselben einige schwach bewegliche Bacterien aufzufinden, welche ich damals glaubte für einen Beweis des Vorkommens derselben im normalen Blut annehmen zu dürfen und als solche Herrn Dr. Hasse zeigte.

Darauf wurden die längeren, noch nicht untersuchten und etiquettirten Röhrenstücke mehrere Tage lang einer Temperatur von 38—40° C. ausgesetzt in dem Recklinghausen'schen Züchtungsapparat*) und zeigte sich nun eine äusserst auffällige Differenz in dem Verhalten der von den beiden verschiedenen Hunden gewonnenen Blutproben. Diejenigen, welche von dem nicht operirten Thier entnommen waren, zeigten selbst nach achttägigem Verweilen in dieser Temperatur keine Veränderung, während in der anderen sich das Blut schon nach wenigen Tagen zu verflüssigen begann. Die von Neuem vorgenommene Untersuchung des Inhalts abgeschmolzener Stücke, zeigte in dem letzteren die Blutkrystalle sehr spärlich, dagegen befanden sich in der Flüssigkeit zahllose Massen von Bacterien und (beweglichen) Vibrionen, Zoogloähaufen und Sporenketten. Das krystallisirte Blut der anderen Reihe zeigte keine Spur derartiger Bildungen. Ein gleiches Verhalten bot das Blut in sämmtlichen Röhren jeder Reihe dar.

Es durfte daraus geschlossen werden, dass im Thierblut nur unter gewissen Umständen die Entwicklung dieser Organismen stattfindet und konnte nicht bezweifelt werden, dass in dem vorliegenden Fall die frühere künstliche Importation derselben in dem einen Fall als die Ursache dieser Differenz betrachtet werden muss. Die Frage, wie lange nach der Infection und dem Ablauf der dadurch hervorgebrachten acuten Erkrankung die Keime im Organismus verweilen und einer weiteren Entwicklung fähig bleiben können, habe ich vorläufig nicht in Angriff genommen, da es mir näher lag, zu ermitteln, ob das Freibleiben von Micrococcen unter den Bedingungen des obigen Versuchs eine allgemeine Erscheinung sei. Zu dem Zweck wurden in gleicher Weise einer Anzahl von nicht operirten Hunden, bevor sie zu anderen Zwecken dienten, in ganz gleicher Weise Blutproben entnommen und, wie oben auseinandergesetzt, behandelt.

*) Ich habe an diesem sehr brauchbaren und mit äusserst geringen Gasmengen zu heizenden Apparat, der bekanntlich aus einem grossen doppeltwandigen Zinkcylinder besteht, dessen Wasser durch ein seitlich angebrachtes Heizgefäss mit einer oberen und unteren Röhre erwärmt wird, zur Bestimmung der Temperatur des inneren Raumes eine obere Oeffnung angebracht, durch welche mittelst eines durchbohrten Kautschukstopfens ein langhalsiges Thermometer (nach Heidenhain) bis fast auf den Boden eingeführt werden kann.

Nur eine Verschiedenheit zeigte sich gegenüber den ersten Proben normalen Bluts, insofern der Inhalt dieser im Sommer gewonnenen Röhren schon sehr bald und ohne künstliche Erwärmung erstarrte. Bei 38—40° trat bei keiner eine Lösung der Krystalle ein und eine Anzahl derselben zeigte bei der Untersuchung keine Spur von Micrococcen. Andere befinden sich unversehrt in meinem Besitz.

Es ist gewiss ein Zufall, dass ich nicht in einem dieser Versuche Blut erhielt, in welchem die Micrococcenkeime, in irgend einer Weise importirt, vorhanden waren; allein das scheint doch mit Sicherheit aus denselben hervorzugehen, dass nicht jedes beliebige Blut nach Ausschluss von Verunreinigungen Micrococcen entwickelt. Wir müssen darum annehmen, dass die letzeren Körper *sui generis* sind, welche nicht ohne Weiteres aus jedem Blut sich entwickeln.

Aus den vorstehend mitgetheilten Beobachtungen ergeben sich auch für die zweite oben aufgestellte Frage einige Anhaltspunkte, denn wenn die als Micrococcen bezeichneten Körperchen sich nicht spontan in dem Blut gesunder Thiere entwickeln, trotzdem alle sonstigen Versuchsbedingungen einer solchen Entwicklung günstig sind, so bleibt wohl nichts Anderes übrig, als dieselben für eigene Organismen zu halten, welche sich auf Kosten des Blutes aus importirten Keimen entwickeln. Allein diese Schlussfolgerung bedurfte immer noch einer Reihe von Zwischensätzen, um allgemeine Geltung zu erlangen, und einfache, natürliche Vorgänge werden nur dann vollständig begriffen, wenn die einzelnen Erscheinungen einer Reihe einander sehr nahe gerückt werden, überall ihr Causalverhältniss unmittelbar hervorleuchtet.

Darum schien es mir nothwendig, Versuche auszusinnen, welche gestatten, den Vorgang der Vermehrung und Weiterentwicklung dieser Körperchen direct zu beobachten und zwar womöglich in einer Weise, die von den Eigenschaften des Beobachters ganz unabhängig ist.

Ich war mir wohl bewusst, hiermit ein Gebiet zu betreten, welches meinen eigenen bisherigen Studien fern lag und dessen Bearbeitung ich sogar aus guten Gründen entschlossen war, auf eigene Rechnung und Gefahr zu übernehmen. Wenn man bedenkt, welche Differenzen noch in Betreff der Vegetationsvorgänge der einfachsten pflanzlichen Organismen und namentlich ihrer Descendenz obwalten, so giebt es für den Nichtbotaniker allerdings übergrosse Gefahren bei Betretung dieser vielleicht Niemandem vollkommen bekannten Stätte. Welche Verstösse gegen anerkannte Autoritäten und Lehren haben und können fernerhin den unvorsichtigen Neuerer auf immer

discreditiren. Allein ich fürchte nicht, dass meine Versuche dieser Gefahr ausgesetzt sind, da es mir nur auf die Methode der Untersuchung, eine naturgetreue Darstellung des Beobachteten, ohne jede Verallgemeinerung der Resultate ankommt. Ich hoffe vielmehr, dass die Botaniker die von mir anzuregenden Fragen weiter verfolgen werden.

Die Frage, ob derartige kleine Körperchen, die wir gegenwärtig Micrococcen nennen, Organismen, d. h. mit der Fähigkeit der Assimilation und Proliferation ausgestattete Wesen seien, scheint an und für sich nicht so schwierig, auf experimentellem Wege zu lösen, indem es genügen würde, ein solches Körnchen unter dem Mikroskop eine gewisse Zeitlang ausdauernd zu beobachten. Allein praktisch sind die Schwierigkeiten sehr gross, indem sowohl der Identificirung eines einzelnen oder mehrerer solcher Körperchen als auch seiner dauernden Fixirung durch die Kleinheit derselben Hindernisse bereitet werden. Ich bin erst nach manchen vergeblichen Versuchen zur Auffindung von Methoden gelangt, welche diese Uebelstände beseitigen. Im Wesentlichen beruhen die letzteren auf der flüssigen Beschaffenheit des Stoffs, in oder auf dem die Pilzculturen vorgenommen werden sollen. Ist, wie sich bald herausstellte, die Anwesenheit von Luft für dieselben nothwendig, so kommt neben der Beweglichkeit der Körperchen im Wasser noch unter Umständen die Verdunstung und Concentrirung in Betracht. Ich habe nun als Culturboden Hausenblasegallerte genommen, welche ungefähr bei 50° anfängt flüssig zu werden, und schliesse dieselbe in Glaskammern, welche für die mikroskopische Untersuchung vorgerichtet sind, ein. Von den letzteren benutzte ich theils die von Recklinghausen angegebene Form, bei welcher zwischen den dünnen Wänden der flachen Kapsel im Centrum nur ein kleiner rundlicher Raum von capillarer Weite vorhanden ist, oder eine Abänderung derselben, die leichter mit ebenen Flächen herzustellen ist und noch andere weiter unten zu berührende Vortheile darbietet. Die Form ist die gleiche wie bei der ersteren, nur wird die etwas höhere cylindrische Kapsel von zwei parallelen Wänden oben und unten begrenzt und die Seitenröhren sollen etwas unter der oberen Fläche in den Cylindermantel einmünden.*) Da es aber selbst der vorzüglichsten Glasbläsertechnik nicht gelingen wollte, absolut ebene Flächen an diesen Kammern herzustellen, so blieb die Benutzung derselben auf die niedrigeren und mittleren Vergrösserungen beschränkt und konnte

*) Herr C. F. Geissler (Berlin, Steglitzerstr. 16) stellte mir diese Kammern und einige andere, weiterhin zu beschreibende Formen mit bekannter Virtuosität her.

ich nur sehr selten die Nr. 9 ohne Immersion von Hartnack anwenden. Für die höheren Vergrösserungen, die übrigens bis jetzt keine weiteren Aufschlüsse ergaben (Nr. 9—11, Stipplinsen von Hartnack), gab ich eine andere Form der Glaskammer an, bei welcher freilich von dem Princip des vollständigen Glasverschlusses abgegangen werden musste. An der oberen Fläche einer flachen Glaskapsel wurde eine runde Oeffnung von ca. 1 Cm. Weite, mit gewulstetem und eben. abgeschliffenem Rand geblasen, welche durch ein aufgekittetes Deckglas verschlossen wird. Da ich diese Form erst vor Kurzem von Herrn C. F. Geissler erhalten, habe ich noch keine Versuche mit derselben angestellt. — Dieselben Dienste leistete mir indess bis dahin eine Form des heizbaren Objecttisches, die ich mir von einem an meinem Institut angestellten Mechaniker anfertigen liess. Dieselbe (s. die nebenstehenden Figuren 1 u. 2) besteht aus 2 planparallelen, aufeinander geschliffenen Messingplatten von 9 Mm. Dicke, 10 Cm. Länge und 3 Cm. Breite, die zusammengeschroben werden. Die obere besitzt in der Mitte eine schwach konische Oeffnung, die durch ein aufgekittetes Deckglas unten geschlossen wird, die untere Platte hat eine jener entsprechende runde Oeffnung, in welche ein Spiegelglasstück eingekittet ist. Der Raum zwischen beiden Glasplatten ist capillar. Rings um dieselben zieht in der oberen Platte eine im Querschnitt halbkreisförmige Rinne, die allseitig mit dem Capillarraum communicirt und andererseits sich in zwei kurze Ansatzröhren öffnet, welche zur Zuführung von Gasen u. s. w. dienen. Die Erwärmung geschieht durch 2 Kupferstreifen, welche an den Enden der planparallelen Platten eingeklemmt sind und Hoffmann'sche

Fig. 1.

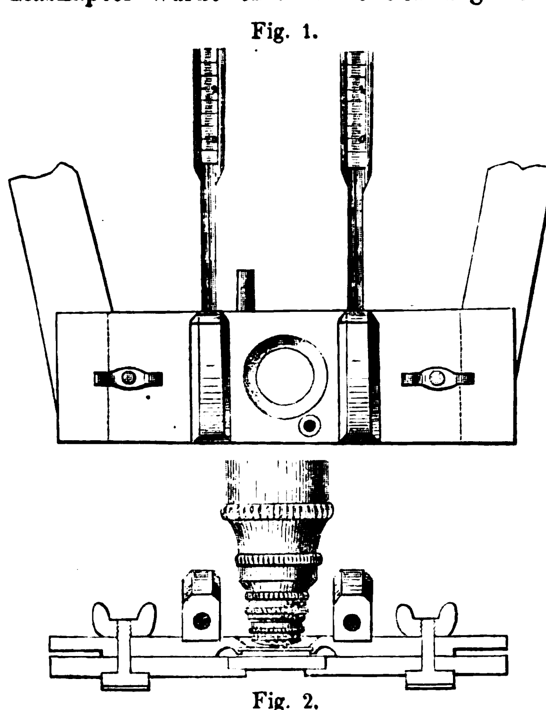


Fig. 2.

microchemische Brenner, welche durch eigene, unter der capillaren Ausströmungsöffnung befindliche Hähne regulirt werden können. Zur Bestimmung der Temperatur dienen zwei massive, in die obere Platte eingelassene Eisenstücke, welche Bohrlöcher von etwa 30 Grad Neigung zur Horizontalen besitzen; die letzteren werden mit Hg gefüllt und die schmalen, cylindrischen Cuvetten von in $^1/_{10}$ getheilten Thermometern (von Dr. Geissler in Bonn) eingeführt. Die konische Vertiefung der oberen Platte wird mit Wasser gefüllt und in dieselbe die Stipplinse eingetaucht. Die anfänglich vorhandene Besorgniss, dass hierdurch die Linsen leiden möchten, hat sich als unbegründet erwiesen, wenigtens bei Erwärmung bis auf 40 ^{0} C. Bei höheren Temperaturen würde ich allerdings vorziehen, kein Wasser anzuwenden und dafür den konischen Raum durch eine Kautschukplatte zu verschliessen. Vortheilhaft ist natürlich für diese Verwendung die Hartnack'sche Linsenconstruction, bei welcher die unterste Linse kein Doublet ist. Ausserdem möchte es sich empfehlen, zu derartigen Zwecken Fassungen aus Hartkautschuk zu verwenden, was meines Wissens noch nicht geschehen ist. —

Die in diesen Apparaten als Culturboden verwandten Leimgallerten wurden zu jeder Versuchsreihe in folgender Weise bereitet: Hausenblase wurde zuerst sorgfältig mit starkem Spiritus gewaschen, dann die Stücke im Zusammenhang in siedendes destillirtes Wasser geworfen und dieses so lange stark im Kolben gekocht, bis die gewünschte Consistenz beim Erkalten erwartet werden konnte, dann die noch heisse Lösung mittelst eines Tropfenaspirators (von Finkener) in einen Kolben filtrirt, der, sowie das Filter und der Trichter mit Platinconus vorher sorgfältig gereinigt, schliesslich mehrfach mit kochendem destillirten Wasser gefüllt war. Keine dieser Leimlösungen verpilzte, wenn der Hals auch nur mit einem Kautschukstopfen verschlossen wurde. Indessen wandte ich zum Füllen der Kammern nur ganz frisch bereitete Lösungen an, die noch nicht gelatinirt waren. Dieselben erwiesen sich bei der mikroskopischen Untersuchungen als vollkommen frei von körperlichen Bestandtheilen.

Besondere Vorsichtsmaassregeln erforderte ferner die Reinigung der Glaskammern*), welche zunächst längere Zeit, meist mehrere

*) Für manche Zwecke ist die einfachste Form der Glaskammer eine platte Capillarröhre, wie sie mir ebenfalls von C. F. Geissler in Berlin zu vollkommener Zufriedenheit hergestellt wurden. Auch in solchen habe ich die Beobachtungen am Blut lebender Thiere angestellt. Sie können selbst den stärkeren Immersionssystemen (Hartn. XI) zugänglich gemacht werden, und sind sehr zahlreicher Anwendungen fähig, z. B. zur mikroskop. Untersuchung von Secreten (Harn, Speichel) während der Secretion.

Wochen lang, in ein mit conc. Schwefelsäure vollständig gefülltes Präparatenglas mit Glasstöpsel eingesetzt wurden. Aus demselben einzeln herausgenommen, wurden sie mit einem Trichter durch Kautschukschlauch verbunden und die SHO_4 durch kochendes destill. Wasser ausgewaschen und dann sofort die Enden zugeschmolzen oder erst kochende Leimlösung eingeführt und dann zugeschmolzen. Die Leimlösung liess ich bald den ganzen inneren Raum erfüllen, bald aus der Recklinghausen'schen Kammer soweit auslaufen, dass nur der capillare Theil gefüllt blieb. Im letzteren Fall wurde die einströmende Luft durch Baumwolle filtrirt. In den Kammern mit parallelen Wandlungen liess ich bei unvollständiger Füllung soviel zurück, dass eine dünne Schicht die abwärts gekehrte zur mikroskop. Untersuchung bestimmte Wandung bedeckte. Um dieses zu erreichen, ist es gut, wenn die Seitenröhren sich etwas unterhalb der Oberfläche ansetzen.

Das dritte und wichtigste Erforderniss für derartige Versuche betrifft die Reinigung der zum Culturversuch verwendeten Körper. Dieselbe durch Anwendung fortdauernder directer Beobachtung zu umgehen, erscheint mir ganz unzulässig, da erstens Keime vorhanden sein können, die selbst mit den stärksten Vergrösserungen noch nicht sichtbar sind, und zweitens bei langsam wachsenden Körpern eine Grenze für die Möglichkeit directer Constatirung von Formveränderungen vorhanden ist, die nicht blos von der Aufmerksamkeit und Fähigkeit des Beobachters abhängt.

Eine einfache Ueberlegung gab hierfür ein mindestens ebenso sicheres Mittel an die Hand, wie es die mikroskopische Isolirung eines einzelnen Körperchens darbieten würde, die einmal schwierig auszuführen und selbst beim Gelingen unsicher ist, da man ja die Natur eines solchen Körperchens nicht bestimmen kann. Wenn in einer Flüssigkeit sich verschiedenartige Keime befinden, so ist es nicht sehr wahrscheinlich, dass sie in genau derselben Menge in allen Theilen derselben vorhanden sind. Schon geringe specifische Gewichtsunterschiede werden hier eine ungleiche Vertheilung in den verschiedenen Schichten bedingen. Grösser noch werden diese quantitativen Differenzen werden, wenn von Anfang an die einzelnen Arten in verschiedener Menge vorhanden waren.

Ich verfuhr demnach in der Art, dass ich frisch ausgezogene und fein zugespitzte Capillarröhren auf den Boden der pilzhaltigen Flüssigkeit einsenkte und dort die Spitze abbrach; das herausgezogene Röhrchen wurde wieder zugeschmolzen, mit starkem Alkohol gereinigt und in einer pilzfreien Vegetationsflüssigkeit, die sich unter

einer Oelschicht in einer Stöpselflasche befand, wiederum zerbrochen. Nachdem hier die Vegetation in der von Tiegel (l. c.) beschriebenen Weise vollendet war, wurde dieselbe Procedur nochmals wiederholt.

In dieser Weise ist es möglich, etwaige Verunreinigungen, die in der Ursprungsflüssigkeit enthalten sein mögen, zu entfernen und denjenigen Körper rein zu erhalten, welcher in der ersteren in überwiegender Menge vorhanden war. Man kann die Methode als fractionirte Cultur bezeichnen.

Ich habe dieselbe bis jetzt nur zu der Reincultur des Microsporon septicum verwendet und als Ausgangspunkt eine Flüssigkeit genommen, welche Tiegel aus den Lungen eines an septischer Mycose erkrankten Mannes im Jahre 1871 gewann und durch Filtration mit Thonzellen und Waschen des Rückstandes schon möglichst gereinigt hatte. Als Culturflüssigkeit diente eine 2% Lösung von weinsaurem Ammoniak.

Dass in der That nachweisbare Verunreinigungen auf diese Weise entfernt wurden, beweist der Umstand, dass die von Tiegel erwähnten grösseren kugligen Körper mit harter Schaale und mehrfachen Kernen, in den weiterhin gewonnenen Flüssigkeiten vollständig fehlten. Es ist also auch wahrscheinlich, dass andere, morphologisch nicht so leicht zu unterscheidende Körper bei fortgesetzter fractionirter Cultur verschwinden müssen. Den Beweis, dass dieses Ziel erreicht ist, liefert dann schliesslich das wirkliche Reinbleiben der Culturen.

Ich habe nach der vorstehend beschriebenen Methode bis jetzt nur die Micrococcen der septischen Krankheiten behandelt, weniger in der Absicht, die von den Botanikern vielfach ventilirte Frage des Zusammenhangs mit anderen Formreihen zu erörtern, als in der Hoffnung, Differenzen in der Entwicklung der Micrococcen der pathologisch so verschiedenartigen Zustände aufzufinden. Zu diesem Zwecke war es zunächst nur nöthig, eine einzige Formfolge genau kennen zu lernen. Schon früher (Sommer 1871) war es mir gelungen nachzuweisen, dass die Vertheilung und Anordnung, zum Theil auch die Grösse der Micrococcen bei Variola und Rinderpest sehr auffallende Abweichungen von denjenigen der septischen Affectionen darboten*)

---

*) Es erscheint diese Arbeit unter dem Titel „Gesammelte Abhandlungen aus dem pathologischen Institut der Berner Hochschule von 1871 u. 72" bei Stahel in Würzburg.

und stimmt diese Thatsache ganz und gar mit der pathologisch nothwendigen Annahme specifisch verschiedener Ursachen der einzelnen Infectionskrankheiten überein; denn je genauer wir die Verbreitung derselben verfolgen können, um so weniger gelingt es, ihre wirkliche spontane Erzeugung oder den Uebergang einer in die andere Form auch nur wahrscheinlich zu machen.

Ferner hatten sich bei jenen Untersuchungen eigenthümliche Formverhältnisse (namentlich bei Variola) gezeigt, die darauf hinzuweisen schienen, dass noch ganz unbekannte Entwicklungsformen dieser Organismen vorhanden sein möchten, deren Erkenntniss erst ein vollständiges Bild des ganzen Vorgangs liefern möchte. Schon mit Rücksicht hierauf war ich genöthigt, diese Versuche selbst zu unternehmen, obwohl ich keine grosse Erwartung von ihren Erfolgen hegte. Ich konnte mir namentlich nicht verhehlen, dass es schwierig sein würde und vielleicht ausserordentlich zeitraubend die richtige Culturmethode aufzufinden, um so mehr, als ich selbst früher (1871) schon vergebliche Versuche mit der Recklinghausen'schen Kammer und Lösungen von weinsaurem Ammoniak gemacht hatte, Versuche, die, wie mein verehrter College Sachs sich in der med. phys. Gesellschaft äusserte, auch von diesem mit negativen Erfolg unternommen waren. Die von mir angestellten Versuche waren in der Art ausgeführt, dass die ganze Kammer mit der frisch ausgekochten Lösung (2%) gefüllt und mit einem Capillarohr, das in der Kammer zerbrochen wurde, die Pilzflüssigkeit zugeführt wurde. In denjenigen Fällen, in denen die Röhren so zerbrachen, dass keine unmittelbare Berührung der beiden Flüssigkeiten stattfinden konnte, z. B. durch Einschaltung einer Luftblase, erschien der ausbleibende Erfolg leicht erklärlich. Allein es wurden andere Versuchobjecte gewonnen, bei denen die Capillarröhrchen so zerbrachen, dass eine Vermischung an ganz beschränkter Stelle stattfand. Ich glaubte auch damals eine Vermehrung der Micrococcen zu beobachten, die freilich in sehr geringem Maasse stattfand und, wie sich später zeigte, nicht zu den charakteristischen Formfolgen führte.*)

Gegenwärtig ist es mir gelungen, durch unzweideutige Versuche nachzuweisen, dass der Mangel an Luftbeimischung die Ursache der ausbleibenden Entwicklung war, so dass die auch von Hueter acceptirte Behauptung Pasteur's, der die Fäulnissfermente als Anaërobien bezeichnet, wenigstens für diese Formen nicht gilt. Weitere Versuche bezüglich der chemischen, durch die Entwicklung dieser Or-

*) Auch diese Objecte sind z. Th. noch in meinem Besitz.

ganismen verursachten oder sie bedingenden Veränderungen behalte ich mir vor, später mitzutheilen.

Ich gehe zur Darstellung der Beobachtungen, welche ich bei Anwendung der oben geschilderten Methode an Microsporon sept. machte, indem ich einige derselben, deren Verhältnisse durch continuirliche, z. Th. Tag und Nacht fortgesetzte Beobachtung genau constatirt waren, besonders und ausführlich mittheile. Ich ordne die Versuche nicht chronologisch, da es bei den ersten noch nicht gelang, die Anfangsstadien zu beobachten.

Vers. 1. In einer Recklinghausen'schen Kammer war schon vor längerer Zeit ein Leimtropfen eingeschmolzen, der sich bei vielfach wiederholter Beobachtung stets unverändert, absolut körnerfrei erwies; an der übrigen Innenfläche befanden sich klare und reine Wassertropfen condensirt.

Am 29. Oct. 72 wird die Spitze des einen Zuleitungsrohres abgeschnitten und in der oben beschriebenen Weise dem Leimtropfen ein halbkreisförmiges Tröpfchen angelagert, das einer vierfachen Cultur septischer Mykose entnommen war, die Oeffnung sofort wieder zugeschmolzen.*)

Die mikroskopische Untersuchung zeigt, dass der Tropfen nur sehr wenige, äussert blasse Stäbchen enthält; zwei derselben, welche dem Rande des Leimtropfens angelagert und dadurch fixirt sind, werden mittelst des Ocularmikrometers genau auf etwaige Lageveränderungen geprüft (Hartn. Obj. 7, Oc. 2). Die Fixation derselben ist noch dadurch gesichert, dass sie zwischen einem bei der Einführung des Capillarrohrs abgelösten Leimstreifen und dem Rande des Leimtropfens liegen.

Fig. 1, Taf. I stellt die Anordnung derselben um 2 Uhr 30 Min. bei 1, um 4 Uhr 40 Min. bei 2 dar; es hat hier also binnen 1 Stunde und 10 Min. eine Ortsveränderung stattgefunden, welche, da das Object vollkommen durch Klammern und Korkunterlage fixirt war und ausserdem fortwährend beobachtet wurde, nur innerhalb der Kammer vor sich gehen konnte. Nichtsdestoweniger halte ich diese Ortsveränderung für eine rein passive, vielleicht durch eine Veränderung des Flüssigkeitstropfens (Vergrösserung durch condensirtes Wasser, oder Imbibition des Leimtropfens) veranlasste, da die beiden Stäbchen gegenseitig in gleicher Lage blieben. Wir haben es also mit unbeweglichen Bacterien zu thun, deren Grösse der Breite zweier Theilstriche entspricht (= 3,33 μ).

Um die erwarteten Wachsthumsvorgänge besser beobachten zu können, wurden die beiden Bacterien in die Mitte des Gesichtsfeldes geführt und dort in der Weise eingestellt, wie es bei 3, Fig. 1, bezeichnet ist.

---

*) Da bei diesen Versuchen das Innere der Kammer, welche in warmem Zustande geschlossen war, von verdünnter Luft erfüllt ist, so wird bei dem Oeffnen der Spitze ein Luftstrom eintreten. Es ist deshalb zweckmässig die geöffnete Spitze stets nach Unten zu kehren, da die Pasteur'schen Erfahrungen lehren, dass Keime nicht leicht in engen Röhren durch den Luftstrom in die Höhe geführt werden.

Am 30. Oct. 9 Uhr Morgens war die Lage aller Theile unverändert, aber an Stelle der einzelnen Bacterien fand sich je ein kleines Häufchen von äusserst feinen Stäbchen, die etwas unregelmässig radiär gelagert waren (Fig. 1, bei 3 und 4 *a*), so dass die inneren Enden nicht genau in dem Mittelpunkt eines Kreises lagen; bei *b* dagegen schlossen sich an eine solche Centralgruppe 2 Parallelreihen von Stäbchen an, deren einzelne Elemente, verlängert gedacht, sich in einem spitzen Winkel treffen würden, welcher der Centralgruppe seine einspringende Seite zuwendet.

Diese mehrfach und auch bei stärkerer Vergrösserung beobachtete Anordnung ergiebt, dass die an sich schon einfachen Mutterbacterien nicht durch Auswachsen zu Fäden und Abschnürung einzelner Zellen sich vermehren, wie die Leptothrix, sondern durch Längspaltung, welche vielleicht an den Enden beginnt und nur bis zur Mitte fortschreitet (radiäre Anordnung); indem die kleineren Tochterbacterien wiederum sich durch Längstheilung mehren, entstehen dann weiterhin parallel angeordnete Stäbchen.

Die directe Beobachtung dieses Theilungsvorgangs war bis jetzt nicht möglich, da sich derselbe, wie es scheint, ziemlich plötzlich und in der Nacht vollzieht, wie auch Rindfleisch beobachtete. In diesem Falle war ausser der Einstellung mit dem Ocularmikrometer ein zweites und noch sichreres Merkzeichen vorhanden, nämlich ein Fetttropfen, welcher zwischen den Stäbchen *a* und *b* lag und von der Oelschicht in dem Culturgefäss herstammte.

Es liegen also die Stäbchenhaufen genau an der Stelle der früher daselbst vorhandenen grösseren Stäbchen und müssen demnach aus denselben hervorgegangen sein, längstens in dem Zeitraume von 17 Stunden. Die Maasse der beiden Häufchen waren folgende:

			a	*b*	
31. Oct. 10 h 20 m M. —	Länge:	5 Ts.7 = 8,3 μ		7,8 Ts.7 *)	= 12,5
	Breite	—		2 -	= 3,3
- - 4 - 15 - M. —	Länge	—		9 -	= 13,9
	Breite	—		3 -	= 5,0
1. Nov. Mittags	Länge	—		52 -	= 83,3
	Breite	—		10 -	= 16,6
2. - Morgens	Länge	—		68 -	= 109,2
	Breite	—		20 -	= 33,3

Die Figuren 2, 3, 4 geben diese Entwicklungsstadien genau wieder; bei 2 zeigt sich eine stärkere Zunahme des Häufchens *a*, welches in Figur 1 kleiner als *b* war, in 3 und 4 ist dagegen

*) Ich bezeichne mit Ts7 Theilstriche des Ocular-Mikrometers bei Anwendung von Obj. 7 u. s. w.

wiederum *b* bedeutend grösser; bei 3 könnte man annehmen, dass der kleinere mit *c* bezeichnete Körper dem *b* der vorhergehenden Figur entspricht, allein das Mikroskop war vor jeder Verschiebung bewahrt gewesen und die oben erwähnte Verletzung der Leimschicht, welche durch das eingeführte Capillarröhrchen gesetzt war, sicherte die Deutung. Die drei in Figur 3 mit *c c c* bezeichneten kleineren Körper sind wahrscheinlich durch Ablösung von *b* entstanden und ist durch eines derselben das Fetttröpfchen gegen *a* hingeschoben worden. Die wachsenden Haufen haben sich ausserdem beträchtlich von einander entfernt.

Am 2. November, am fünften Tage nach der Aussaat, wird die Beobachtung der einzelnen Gruppen dadurch erschwert, dass nun schon von allen Seiten wachsende und sich theilende Massen in das Gesichtsfeld hereinwuchern; bei *d* sind solche im Contour angedeutet, welche nun auf dem abgelösten Leimstreifen gelagert waren.

Figur 5 endlich, welche am 5. und 6. Tage mit Syst. H. 1, Oc. 3 gezeichnet wurde, zeigt eine Uebersicht des Gesammtresultats der Cultur. Der grössere kreisförmige Schattenstreifen bezeichnet die Grenze des Leimtropfens, der kleinere den Tropfen Infectionsflüssigkeit. Der letztere ist erfüllt von mattgrau erscheinenden Ballen, welche an den Rändern des Leimtropfens am dichtesten liegen; bei *a* befindet sich die in Figur 1—4 beobachtete Stelle, *b* sind Massen, welche den Leimstreifen einhüllen. Weitere Entwicklungen bräunlich gefärbter Ballen finden sich ringsum an der Luftgrenze des Flüssigkeitstropfens *c c* und dringen an einer Stelle in die untere Fläche des Leimtropfen zwischen diesen und die Glaswand ein, wahrscheinlich, wie andere Beobachtungen zeigten, an der Verletzungsstelle der Leimmasse.*)

Dass es sich in diesem Falle nicht etwa um Krystallisationsvorgänge handelt, wird durch mehrere Umstände sicher gestellt: 1) hatten wir eine höchstens 2procentige Lösung von weinsaurem Ammoniak; 2) erfuhr dieselbe keine Verkleinerung in der zugeschmolzenen Kammer, 3) war ein solcher Ueberschuss von Wasserdampf vorhanden, dass die Innenfläche des Glases überall von Tröpfchen bedeckt war, 4) verkleinerten sich die Stäbchen fortdauernd bei ihrer Vermehrung, 5) zeigt sich bei Anwendung von polarisirtem Licht keine Doppelbrechung.

---

*) Ich bemerke zu den Zeichnungen 1—5, dass die erste von mir selbst skizzirt, die folgenden von Herrn Stud. med. Strasser ausgeführt wurden, ohne dass ich irgendwie mich dabei betheiligte. Die letzteren können daher als Controllbeobachtungen dienen. Ich habe absichtlich kleine Unrichtigkeiten, z. B. Differenzen in der Grösse der Fetttropfen, nicht geändert.

So bleibt denn meines Erachtens nur die Möglichkeit übrig, dass es organisirte Theile sind, welche aus der Leimmasse oder der Luft Nahrungsstoff aufnahmen und sich in Folge dessen in rapider Weise vermehrten.

Ich gehe nun zu einem zweiten Versuche über, welcher die Art der Proliferation dieser Organismen weiter zu verfolgen gestattet:

Vers. 2. Eine Glaskammer mit parallelen Wänden war schon im Anfang August 72 mit frisch gekochter Leimmasse fast völlig ausgefüllt, nur in den Enden der zugeschmolzenen Seitenröhren und unter der Mitte der oberen Platte blieb je eine grössere Luftblase zurück. In die letztere wurde mit frisch ausgezogenem Capillarrohr eine Spur der gleichen Flüssigkeit wie im vorhergehenden Versuch eingeführt am 20. Oct. 1872.

Es bildete sich nun an den Rändern der centralen Luftblase, aber im Leim eine schon in den nächsten Tagen mit unbewaffnetem Auge wahrnehmbare weisslich trübe Randschicht, welche aus ziemlich enge zusammengelagerten Ballen, ähnlich denjenigen des vorher beschriebenen Versuchsbestand.

Die einzelnen Ballen vergrösserten sich, so dass die Zwischenräume zwischen denselben abnahmen, doch fand eine Verschmelzung noch nicht statt (s. Fig. 6. *b.*) Innerhalb der Ballen traten Spaltungen ein, die meist am Rande begannen und sich als schmale helle Linien immer tiefer einsenkten, bis schliesslich ein Zerfallen in mehrere Haufen stattfand, welche einen gemeinschaftlichen ovalen oder runden Contour besassen, der nur an den Spalten unterbrochen war (Fig. 6. *b. α*).

Diese sich theilenden Ballen besassen bei schwacher Vergrösserung (Syst. 4) ein feinkörniges Aussehn, bei stärkerer (Fig. 7. *α.* Syst. 7) zeigten sich die, je nach der Einstellung bald dunkel, bald hell erscheinenden Körnchen in der Art angeordnet, dass eine gewisse Anzahl derselben gerade oder etwas gebogene Linien bilden, die wir als „Ketten" bezeichnen wollen; mehrere solcher Ketten sind gewöhnlich parallel gelagert und das Ganze besteht aus derartigen Kettengruppen, deren Längsachsen in sehr wechselnder Weise orientirt sind. Es entsteht dadurch ein schon früher von mir (Schusswunden) als „pflasterartig" bezeichnetes Aussehn, welches sehr wesentlich verschieden ist von einer gleichmässigen Anhäufung wirklicher Kügelchen. In der That sieht man bei noch stärkeren Vergrösserungen (Hartn. 9—11), dass die Körperchen aus ganz kurzen viereckigen Prismen bestehen, die in eine helle, gallertige Zwischensubstanz eingebettet sind. (Zooglöa F. Cohns). Die Prismen verlängern sich allmälig zu Bacterien, wir wollen diese Bildungen daher als Bacterien-Colonien bezeichnen.

Ausser diesen Ballen kommt nun noch eine zweite Reihe von Bildungen vor, die sich schon bei geringen Vergrösserungen sehr auffallend durch ihre gelbe Farbe und homogenes Aussehn von jenen abheben und spärlich zwischen denselben auftreten (Fig. 8 *β β*, und Fig. 6 und 7 *β*). Wir wollen dieselben als gelbe Körper bezeichnen. Bevor wir ihr Auftreten und Verhalten weiter erörtern, ist es nothwendig, die weiteren Schicksale der Bacterien-Colonien zu verfolgen.

Nachdem dieselben am Rande des Leimtropfens durch fortgesetzte

Theilung und Vergrösserung der Theilstücke ihre Zone fast gänzlich ausgefüllt haben, beginnt an ihrem äusseren (von dem Ausgangspunkt entfernteren) Rande ein eigenthümlicher Verschmelzungsprocess, indem sowohl das körnige Aussehn der einzelnen Haufen, wie auch die hellen Zwischenräume zwischen denselben verschwinden; es entsteht so eine breite, in Figur 6 bei *c* abgebildete Zone, von mattgrauem, homogenem Aussehen; nur stellenweise sind noch die einzelnen Bacterien-Colonien (*a a a*) erkennbar, indem Strassen von einer netzartig unterbrochenen homogenen Masse dieselben umziehen. Endlich verschwinden auch diese und es bleibt nur eine ganz gleichartige Substanz zurück, in welcher hier und da kleine, rundliche, undeutlich begrenzte Flecken vorhanden sind (Fig. 8 *a*). Der äussere Rand ist zuerst zackig, ähnlich wie die Ringstrassen um die verschmelzenden Ballen (Fig. 6), später bildet er eine ziemlich scharfe Linie (Fig. 8 zwischen *a* und *b*).

Meine Erwartung, dass hiermit der Wucherungsprocess unter den gegebenen Verhältnissen beendet sei, traf nicht zu, sondern es begann nun an der Grenze der homogenen Schicht derselbe Process von Neuem, der zuerst an dem Rand der Leimschicht sich entwickelt hatte, es entstand eine zweite Generation von Bacterien-Colonien und gelben Körnern. Ihr Auftreten fand nicht an allen Stellen gleichzeitig statt, doch schien der Process nirgends vor dem 23. October eine erhebliche Ausdehnung erlangt zu haben. An diesem Tage bis zum 25. October konnten diese Verhältnisse genauer beobachtet werden. Es schien mir, dass die gelben Körper sich in der zweiten Generation zahlreicher, als in der ersten entwickelten, doch mag am Anfang ein Uebersehen mancher Verhältnisse stattgefunden haben.

Beobachtungsprotokoll vom 23. October. Es wird ein homogener, schwachgelb gefärbter Körper eingestellt, zuerst mit Syst. 5, dann mit Syst. 7 und 9. 7 Uhr 40 Min. Abends Anfang der Beobachtung. Der Körper hat eine scharfe Begrenzung, die Randzone ist aber durch verschiedene breite Einschnitte in rundliche Lappen getheilt und ein schmaler gerader Spalt trennt das erste Drittel von der übrigen Masse ab (zuerst bemerkt 7 Uhr 45 Min.).

7 Uhr 50 Min. nichts verändert; die beleuchtende Gasflamme möglichst weit verkleinert.

8 Uhr. Die Ränder erscheinen tiefer eingeschnitten, die Lappen z. Th. sehr deutlich verlängert. Auch mit Syst. 9 (ohne Immersion) keine Differenzirung der Substanz wahrnehmbar. Andere ähnliche Körper sind kuglig, nicht gelappt. — Man unterscheidet neben denselben fein- und grobkörnige Haufen (Bacterien-Colonien), die ersteren scheinen sich in ihre einzelnen Bestandtheile aufzulösen, indem sie eine flächenartige Ausbreitung oder eine langgestreckte, säulenartige Anordnung erhalten.*)

8 Uhr 35 Min. Von der Oberfläche der Bacterien-Colonien lösen sich einzelne Stäbchen ab und erfüllen den Raum zwischen ihrem Mutterkörper und der gelben, homogenen Masse.

---

*) Diese letztere Anordnung fand nur an einer Stelle statt, an welcher der Leim sich seitlich von dem eindringenden Capillarrohr zerklüftet hatte; in den Spalten fand die Ausbreitung schneller statt.

8 Uhr 45 Min. Die Beobachtung an dieser Stelle unterbrochen durch das Einbrechen einer Strömung, die zahllose Bacterien mit sich führt. Dieselben zertrümmern die beobachteten Bacterien-Colonien und erfüllen das Gesichtsfeld.

Es wird eine grosse, am Rande zerklüftete homogene Masse (gelber Körper) eingestellt und

8 Uhr 55 Min. das Gesichtsfeld verdunkelt.

9 Uhr 20 Min. Die Beschreibung des Protokolls entspricht den oben angeführten Verhältnissen; die Localität ist in Fig. 6 am folgenden Tage abgebildet (Syst. 4). Der Rand der homogenen Zone *c* ist netzartig zerklüftet, *α* und *γ* zwei Bacterien-Colonien, von deren Rändern sich einzelne Bacterien ablösen und beweglich werden, *β* homogener gelappter gelber Körper. Ich bediene mich zur Abkürzung der ausführlicheren Protokollaufzeichnung dieser Bezeichnungen. Links von dem homogenen Körper *β* liegen vereinzelte Gruppen von Stäbchen, die z. Th. mit der Zoogläamasse *α* zusammenhängen, deren Randglieder sie bilden. Von Zeit zu Zeit traten an einzelnen der frei gewordenen Bacterien Ortsveränderungen ein und zwar zuerst ein schnelles, ruckweises Vorrücken gegen den homogenen Körper; nicht selten führt aber eine entgegengesetzte Bewegung den Körper über seinen Ausgangspunkt zurück. Die Bewegungsrichtung ist entweder gradlinig, häufiger eine Curve, die Bewegungslinien nach vor- und rückwärts bilden meist einen spitzen Winkel. Häufig erfolgt auch nur eine Drehung um das vordere Ende, so dass die Stellungen vor und nach der Bewegung sich kreuzen würden. Oftmals gehen diese Ortsveränderungen vor sich, bevor eine stärkere und bleibende Vorwärtsbewegung erzielt wird, dann folgen meist mehrere andere mit beschleunigter Bewegung. Die Grösse der Stäbchen wird zu 3—6 μ. geschätzt, die grösste Excursion beträgt sicherlich höchstens das Dreifache der Stäbchenlänge.

9 Uhr 45 Min. Mikroskop verdunkelt.

10 Uhr 15 Min. Die homogene Masse erscheint etwas körnig (?), links um ihren Rand sind eine Reihe von Bacterien gelagert, meist senkrecht zu demselben; die übrigen Verhältnisse gleich geblieben. Die Bewegungen der Bacterien scheinen aufgehört zu haben.

10 Uhr 20 Min. geringe Bewegung in einigen der am weitesten vorgerückten. Das Object bleibt beleuchtet bis

10 Uhr 47 Min. Keine Veränderung. Jetzt wird das Gas gelöscht und die weitere Beobachtung bis zum Morgen verschoben.

24. October.

6 Uhr. Der gelbe Körper *β* ist noch grösser geworden (Schätzung ohne Anwendung des Mikrometers, daher fraglich), die Ränder überall gezackt, unregelmässig, wie eingerissen. Die Bacterien am Rande desselben und in dem Zwischenraum zwischen *α* und *β* verschwunden. Links und rechts liegen die scheinbar unveränderten, grobkörnigen Bacterien-Haufen (*α* und *γ*), nach dem Beobachter zu liegt die durchbrochene, sonst homogene Schicht (Fig. 6. *c*).

7 Uhr 30 Min. Es wird jetzt, da der gelbe Körper *β* mit auffallend langen z. Th. fadenartigen Zacken besetzt ist, dieser gezeichnet (Obj. 7 Oc. 3). Fig. 7 *A a b c* sind Zacken, die sich in der folgenden Zeit der Beobachtung wesentlich verändern.

7 Uhr 50 Min. *a* verlängert sich Fig. 7 *A a'*.

53 Min. 'Weitere Formverlängerung von *a* zu *a''*; b spaltet sich am Ende in zwei Zacken: *b'*.

58 Min. Auch c erhält eine kleine spitze Seitenzacke an seiner Basis: *c'*. — Bis

8 Uhr 45 Min. keine wesentliche weitere Veränderung, *a b c* erscheinen noch etwas verlängert (?). Der lange Faden *d* zeigte keine Veränderung.

Die Beobachtung musste nun abgebrochen werden, das Object, welches bisher in meiner Wohnung untersucht war, wurde von mir mit aller Vorsicht in das Institut getragen und dem Zeichner übergeben; danach die Figur 6 am 24. und 25. Oct. angefertigt. β ergiebt hier eine sehr wesentliche Formänderung, die aus der Figur ersichtlich ist.

Am 26. Octbr. wurde bei stärkrer Vergrösserung Fig. 7 B gezeichnet (Obj. 7, Oc. 3), in welcher *a* und *b* den mit α und β bezeichneten Massen aus der Schicht *d* der Figur 6 entsprechen. Dieselben haben im Ganzen ihren Charakter nicht verändert, dagegen sind sie einander genähert und *b*, dessen Zacken entweder platt oder der Oberfläche dicht angelagert sind, ist von einem Kranz homogener, netzartig durchbrochener Substanz c umgeben, welcher den Zwischenraum zwischen *a* und *b* vollständig erfüllt. Die Ränder dieser Schicht zerfahren in eine Menge dünner Fortsätze, ähnlich den Pseudopodien der Amöben und amöboiden Lymphzellen. Sie ähnelt vollkommen der homogenen Plasmaschicht *c* in Figur 6.

Weiter konnte die Entwicklung auch hier nicht verfolgt werden indem eine plötzliche Auflösung der ganzen Masse in körner- und stäbchenhaltige Flüssigkeit erfolgte, welche Alles verdeckte. Ich habe mich nicht überzeugen können, ob dieses ohne alle Einwirkung von aussen geschah; indess kann ich versichern, dass ich alle Vorsicht anwandte, um eine solche zu vermeiden und mir keiner solchen Einwirkung bewusst geworden bin. Es scheint mir also, dass ein solches Ereigniss zu dem normalen Entwicklungsgange gehört.

Die weiteren Schicksale der gelben Körper konnten indess an anderen Stellen desselben Präparats, welche sich weniger schnell entwickelt hatten, weiter verfolgt werden. Es liess sich daselbst nachweisen, dass die Substanz derselben sich schliesslich ebenso auflöst, wie die Bacterien-Colonien und mit denselben zu der homogenen Plasmaschicht verschmilzt. Diese Phase ist bei schwacher Vergrösserung (Syst. 1, Oc. 3) abgebildet in Fig. 8: *a* ist die homogene Plasmaschicht, in welche hier die erste Generation sich aufgelöst hat, *b* die Wucherungsschicht der zweiten Generation, welche aus

grauen Bacterien-Colonien α besteht, die stellenweise in einzelnen Gruppen, hervorgegangen aus Theilung eines Ballens, zusammengelagert sind, und gelben Körpern β, die hier meist rund erscheinen, seltener an einem Bacterien-Ballen abgeplattet. (Bisweilen sitzen sie halbmondförmig einem solchen auf); — c ist die Plasmaschicht, in welche auch diese Generation einschmilzt, welche bei α wesentlich aus Bacterien-Colonien bei β aus einem netzartig sich auflösenden gelben Körper hervorgeht. Weiterhin verschwindet jede Spur dieser verschiedenen Abstammung.

2. December. Jetzt ist der trübe Rand verschwunden, die ganze Leimmasse körnig getrübt und, soweit man noch untersuchen kann, von jungen Bacterien gleichförmig durchsetzt. Nur in einigen Spalten haben sich dichtere Massen derselben erhalten, die aber keine Abgrenzung in Ballen erkennen lassen.

Versuch 3. In der oben beschriebenen Wärmekammer. Die eingeführte Leimgallerte ist mit neutraler Lackmuslösung blau gefärbt, die Färbung mit Syst. XI (Hartnack) noch gut zu erkennen. Nachdem die Erstarrung des Leimtropfens unter einer besonders vorgerichteten und sorgfältig gereinigten Glasglocke vollendet, wird an seinen Rand ein kleines Tröpfchen der früheren Infectionsflüssigkeit gebracht, die Platten zusammengefügt. Die Leimmasse breitet sich zu einer scharfrandigen runden Platte aus, der zugesetzte Tropfen vertheilt sich am Rande, noch gut erkennbar an seiner Farblosigkeit. Derselbe enthält sehr wenig Bacterien.

Die vorher mit übermangansaurem Kali gewaschenen und dann im luftleeren Raum über SO_4H getrockneten Kautschukröhren verbinden die Ansatzstücke mit einem kleinen, etwas Wasser enthaltenden Kölbchen, das über dem mikroschemischen Brenner befestigt ist, und mit einem schwach wirkenden Aspirator. Durch die Erhitzung des ersteren wird der freie Raum der Kammer mit Wasserdämpfen gefüllt und deren Condensation noch durch Einlegen der ganzen Kammer in kaltes Wasser befördert, so dass bald der Leimtropfen nur von einem schmalen Luftring umgeben ist.

Der Versuch begann am Nachmittag des 25. October. Es entwickelten sich nur an zwei Stellen an der Grenze zwischen dem Lackmusleim und der Infectionsflüssigkeit Bacterienmassen, von denen nur eine Gruppe sich bis zur Bildung kleiner, discreter Colonien weiter entwickelte, während die andere auf dem Stadium der pinselförmigen Theilung stehen blieb. Der Theilungsvorgang selbst konnte auch mit No. 11 Hartnack nicht direct gesehen werden, dagegen wurde mehrfach constatirt, dass an Stelle eines Stäbchens zwei parallele von gleicher Länge erschienen. Indem diese an der einen Seite auseinander weichen und sich wieder der Länge nach theilen, entsteht eine büschelförmige Anordnung. Niemals konnte ich eine Quertheilung zur Anschauung bringen. Diese Beobachtung ist übrigens so mühevoll, dass ich gerne zugebe, Manches übersehen zu haben. Bis

zum 26. October Abends 10 Uhr schien der ganze Process vollendet, indem die Skizze eines Theils dieser Bildungen, welche ich um diese Zeit entwarf, bei durch die Nacht fortgesetzter Beobachtung nichts Neues ergab, ebenso gelegentliche Beobachtung bis zum 31. October. Am 29. und 31. October wurden beide Stellen mit Syst. 1., Ocul. 3 gezeichnet, um vergleichbare Uebersichtsbilder zu gewinnen, und sollte nun das Wasser durch Erwärmen und Durchleiten trockener Luft entfernt werden. Allein der Leim schrumpfte zu stark, ich konnte die Körperchen nicht mehr finden und verzichtete daher auf die Weiterführung dieses Versuchs.

Indess ist derselbe nicht ohne Werth für einige schon berührte Punkte. Es ist klar, dass eine Auffassung der Stäbchen als Krystalle hier noch weniger zulässig ist, als in dem ersten Versuch; besonders werthvoll ist derselbe aber dadurch, dass es möglich war, längere Zeit dieses erste, dort so vorübergehende Stadium der Entwicklung zu fixiren. Beiläufig ist noch bemerkenswerth, dass die Färbung des Leims während der Entwicklung der Bacterien keine Veränderung erfuhr, also jedenfalls keine Säure gebildet wurde.

In Bezug auf die Wachsthumsbedingungen dürfte jetzt schon die Anwesenheit atmosphärischer Luft als eine wesentliche und unumgängliche hervorgehoben werden, was auch noch dadurch unterstützt wird, dass in Kammern, welche gänzlich mit Leimgallerte gefüllt sind, die Entwicklung eingeführter Keime überhaupt nicht stattfindet.

In kurzer Uebersicht gestalten sich die bisher ermittelten Vorgänge bei der Entwicklung des Microsporon septicum unter den angewandten Versuchsbedingungen folgender Massen:

1) Der Process der Proliferation geht von der stäbchenartigen unbeweglichen Körperform aus, den Bacterien, welche sich wahrscheinlich nur in der Längsachse spalten. Fortgesetzte derartige Theilungen erzeugen Gruppen von isolirten, pinselartig oder radiär oder in Querreihen angeordneten Bacterien (Bacteriengruppen). Fig. 1. Vers. 1 u. 3.

2) Geht die Theilung lebhafter vor sich, so verschwinden in den Gruppen die einzelnen Bacterien, es entsteht eine körnige Masse, die zuerst eine zackige Form besitzt (Fig. 2), dann unter raschem Wachsthum sich in rundliche Ballen zerspaltet, während die Enden des Körpers noch spitzig zulaufen (Fig. 3 und 4). Auch scheinen jetzt schon solche Ballen sich ganz und gar von der Hauptmasse loszulösen (ibid. *c c c*), oder sie entstehen aus kleineren abgelösten Keimen. (Körnige Plasmaballen.)

3) Mit der Vergrösserung und fortgesetzten Theilung dieser letzteren tritt eine Differenzirung ihres Inhalts ein, indem die einen

sich immer deutlicher zu Bacterien-Colonien umgestalten, während die anderen, kleineren und spärlicher auftretenden Ballen homogen bleiben, mattglänzend und gelblich gefärbt sind. Die hervorstehendste Eigenschaft dieser „gelben Körper“ ist die Bildung von Protoplasmafortsätzen nach Art der amöboiden Zellen und das Eintreten contractiler Bewegungen von allerdings grosser Langsamkeit, aber auffallenden Resultaten (Fig. 6, 7). Wir können sie daher als contractile Pigmentkörper bezeichnen.

4) Das vierte Stadium besteht nun in der Verschmelzung dieser beiden letzten Formen zu einer homogenen Masse, in der weder Pigmentkörper noch Bacterien-Colonien mehr vorhanden sind. Eingeleitet wird dieser Process durch die Ablösung erwachsener Bacterien von den Rändern der letzteren, die mit langsamer und vielfach unterbrochener Bewegung sich den gelben Körpern annähern, z. Th. in ihre Substanz aufgehen, dann aber an ihrer Oberfläche zu einer homogenen Plasmaschicht verschmelzen, in die endlich auch die Pigmentkörper sich auflösen (Fig. 6, *c.* und 8, *a*). (Plasmaschicht.)

5) Von dieser letzteren kann nun von Neuem derselbe Entwicklungsvorgang ausgehen, wie von den zuerst eingeführten Keimen.

Bevor ich zur Mittheilung weiterer Beobachtungen übergehe, welche andere Pilzformen betreffen, hätte ich vielleicht die beschriebenen mit den bekannten Formen der Pilzentwicklung vergleichen sollen, allein ich muss das den Botanikern überlassen, da ich nicht in der Lage bin, durch ein umfassendes, jedenfalls Jahre in Anspruch nehmendes Studium die Beziehungen zu anderen Formen aufzudecken. Nur so viel dürfte ich zu behaupten wagen, dass die geschilderte Entwicklung des Microsporon septicum Verhältnisse darbietet, welche in der Reihe der Bacterien, Monaden u. s. w. bisher nicht bekannt waren. Ueber ihre Bedeutung dürfte nur soviel feststehen, dass der Nachweis der amöboiden Pigmentkörper vielleicht dazu beitragen kann, jene Formen ganz anderen Organismen zuzugesellen, als dies bisher üblich war. Unwillkürlich bin ich durch dieselben an manche Formen der Gregarinen, aber auch an manche im thierischen Körper vorkommende Art von Riesenzellen erinnert. Für eine Infections-Krankheit, die Variola, bin ich in der That seit dem Jahr 71 im Besitz von Thatsachen, die ich nicht anders deuten kann, als dass die auch hier und zwar in der Epidermis vorkommenden Riesenzellen aus der Weiterentwicklung der die Krankheit erzeugenden Organismen in Zellen des Wohnthiers hervorgehen. Namentlich möchte ich für diese und andere

Formen von Riesenzellen hervorheben, in wie ungleichartiger Weise die Kernentwicklung stattfindet. Bald sind zahlreiche derselben vorhanden, bald fehlen sie ganz. (s. Tageblatt der Leipz. Naturf.-Vers.) Neuerdings hat Schüppel in einer sehr interessanten Notiz über die Entstehung des Tuberkels die Lagerung der Riesenzellen, wenigstens für manche Fälle, innerhalb der Gefässe nachgewiesen, sowie ihr Hervorgehen aus kernlosen Protoplasmaballen. Für die Tuberkelgenese halte ich zwar den Fall nicht beweisend, da er mit septischen Zuständen complicirt war, wohl aber für die Entstehung der namentlich von Köster bei fungöser Arthritis beschriebenen tuberkelartigen Bildungen, welche Riesenzellen umschliessen.

Ich halte es übrigens selbst nicht für unmöglich, dass für die echte Tuberculose ein Pilzcontagium aufgefunden werde, da die von mir nachgewiesene Möglichkeit, mit Filtraten Tuberculose zu erzeugen*), diese Art der Entstehung nicht absolut ausschliessen würde. Die Scheidung fester und flüssiger Theile war in diesen Versuchen eben keine vollkommene. Jedoch muss ich selbst vorläufig verzichten, auf diesen Punkt einzugehen, ich wollte nur davor warnen, Alles, was gegenwärtig als Riesenzelle bezeichnet wird, für identisch zu halten.

Jedenfalls wird der Nachweis der amöboiden Pigmentkörper neben den Bacterien-Colonien in der Entwicklungsreihe des Microsporon sept. und derjenige des Aufgehens beider in ein homogenes Plasma, das wieder dieselbe Entwicklungsreihe aus sich hervorgehen lässt, genügen, um die Schaffung eines besonderen Namens zu rechtfertigen. Wie weit diese Species in der Natur verbreitet ist, ob sie namentlich von den gewöhnlichen Fäulnissbacterien sich unterscheidet, das freilich können nur weitere Versuche lehren.

Mir schien es bei dieser Sachlage zunächst geboten, solche Formen von anerkannten Infectionskrankheiten zu untersuchen, welche durch ihre Erscheinungen ganz besonders deutlich charakterisirt werden. Zu diesen rechne ich die Diphtheritis trotz der Einwände von Senator; ich wenigstens habe trotz eifrigen Nachforschens keine Anhaltspunkte für die irritative Natur der diesem Process nachfolgenden Lähmungen finden können; was aber die Form der Organismen betrifft, so kann natürlich die Uebereinstimmung eines einzelnen und

*) Gegenüber der Irritationstheorie der Tuberculose erlaube ich mir nach Aeusserungen eines ihrer Vertreter die Hoffnung auszusprechen, dass derselbe auch seine neuerdings erhaltenen, negativen Resultate publiciren möge. Ich habe danach um so weniger Grund, von der von Villemin und mir begründeten Infectionstheorie abzugehen.

so wenig charakteristischen Entwicklungsstadiums, wie die Monadenform, weder für noch gegen die Identität dieser Körper zeugen.

Ich habe die Gelegenheit, die sich mir vor Kurzem darbot, mit diphtheritischen Membranen Culturversuche anzustellen, nicht versäumen wollen, obwohl ich mir wenig Erfolg von denselben versprach, da einmal Andere, namentlich Oertel, bei Impfversuchen mit den bei septischen Zuständen gefundenen Formen sehr übereinstimmende Veränderungen gefunden hatten und dann, weil ich noch keine vorbereitende Reincultur nach der oben beschriebenen Methode der Fractionirung angestellt hatte. Indessen war es wohl der Mühe werth, mit dem frischen Material einen Versuch zu machen, der freilich nur Werth haben konnte, wenn er sehr auffällig abweichende Resultate von der Cultur des Microsporon sept. ergab. Zu meiner Ueberraschung ist das nun in der That der Fall gewesen, weshalb ich nicht anstehe, diese Anfänge einer weitern Versuchsreihe schon jetzt mitzutheilen.

Versuch 4. Am 10. November wurden von dem festhaftenden Tonsillarbelage eines an Diphtheritis verstorbenen Kindes (Scherer) sehr geringe Massen, welche durch Einstossen frisch gezogener sehr feiner Capillarröhren gewonnen wurden, in zwei Glaskammern eingeschmolzen.*) Die eine derselben enthielt in dem capillaren Theil einen runden Leimtropfen, die andere eine dünne Leimschicht an der oberen und unteren (parallelen) Fläche. Das in die erstere eingeführte und an der Spitze geschlossene und gekrümmte Stäbchen brach erst, nachdem die Glaswände durch die Spitze etwas auseinander gedrängt wurden und Luftblasen in die Leimmasse eindrangen. Die Bruchstelle lag noch innerhalb der letzteren. In dem zweiten Fall lag das unverletzte, nicht zugeschmolzene Röhrchen in der Leimschicht der oberen, ebenen Fläche.

In den ersten Tagen konnte in den geringen Körnermassen, die den Stäbchen anhafteten, keine Veränderung bemerkt werden. Dagegen fanden sich am 15. November, nachdem die Kammern, durch eine flache Glasglocke geschützt in dem warmen Zimmer gelegen, auffällige Veränderungen. Es hatten sich an verschiedenen Stellen, namentlich an solchen, an denen etwas reichlichere Körnermassen vorhanden waren, in diesen zwar kleine, aber durch intensiv braune Farbe auffallende Körnerhaufen gebildet. Fig. 9 stellt dieselben aus der Recklinghausen'schen Kammer mit System 5 und Oc. 2 gezeichnet, dar. Die Zeichnung stellt einen rundlichen Lappen der Leimmasse dar, welcher von einer eingedrungenen Luftblase umgeben ist. Links von dem dunkeln Rande desselben befindet sich die gekrümmte Spitze, rechts neben den braunen Ballen

*) Ein Stückchen derselben Membran kam zur Reincultur in einen seit 3 Wochen zugeschmolzenen Kolben, der dünne, vorher ausgekochte Leimlösung enthielt. Dieselbe trübte sich jetzt sehr bald.

die Bruchstelle des Röhrchens (die Stücke der letzteren sind nicht gezeichnet). An den Bruchstellen lagen ursprünglich einige Fetttropfen und wenige äusserst feine Körner, deren Gestalt nicht weiter bestimmt werden konnte.

Gegenwärtig, am fünften Tage nach der Implantation liegen an der Bruchstelle einige rundliche, noch nicht vollkommen geschiedene Ballen von tiefbrauner Farbe, welche selbst bei starker Vergrösserung (9 Hartn. ohne Immersion) nur undeutlich aus feinen Punkten zusammengesetzt sich erweisen, daneben eine Gruppe von Fetttröpfchen; noch sind in dem vorher freien Raum eine Anzahl runder, mattgefärbter Scheibchen vertheilt, deren grösste kaum diejenige kleiner rother Blutkörperchen erreicht. Auch mit Nr. 9 betrachtet erscheinen sie völlig homogen, mattglänzend, farblos; im Centrum eines derselben, und zwar des grössten, wird ein je nach der Einstellung bald hell, bald dunkel erscheinender punktförmiger Fleck wahrgenommen. Form- und Ortsveränderungen sind nicht zu bemerken.

Ich kann demnach nur constatiren, dass dieselben gleichzeitig mit den gelben Ballen entstanden sind und muss dahin gestellt sein lassen, ob jene den gelben Körpern, diese den Bact.-Ballen des Microsporon sept. gleichzustellen sind.

In dem zweiten Präparat (Fig. 10. Syst. 7, Oc. 2) fanden sich zu derselben Zeit die gelben Körnerballen ziemlich zahlreich neben dem Capillarröhrchen entwickelt an solchen Stellen, an denen körnige Massen demselben anhafteten (Fig. 10. *a a*), daneben etwas kleinere, matte und ungefärbte Massen (b), die am Rande etwas zackig, wie aufgefasert aussahen, jene kleinen runden Körper des vorigen Präparats waren nicht zu erkennen; dazwischen unbestimmte, nicht weiter veränderte Körperchen (Gewebsdetritus).

Vergleicht man die correspondirenden Culturen des Microsporon sept. und dieser Form, wie sie am fünften Tage in der R.'schen Kammer sich entwickelt hatten und in Figur 4 (Syst. 4) und Fig. 9 (Syst. 5) abgebildet sind, so wird man die frappanten Unterschiede nicht übersehen. Noch lehrreicher ist die Vergleichung von Fig. 5 (Syst. 1) mit Fig. 9. Doch enthalte ich mich einer eingehenderen Schilderung, bis weitere Versuche vorliegen. Nur das will ich noch bemerken, dass gegenwärtig (2. Dec.) in den Diphtheritis-Präparaten die vorher mit Luft gefüllten Hohlräume zum Theil von einer fliessenden, zahllose ausserordentlich kleine Stäbchen enthaltenden, bräunlichen Masse eingenommen werden, nur um die peripherischen Theile der Stäbchen finden sich noch tief braun gefärbte Massen, welche sie einscheiden, wie die Gregarinen der Haare, welche Lindemann

(Leuckart, Parasiten I. S. 741) abbildet. Zum Theil sitzen sie seitlich an, zum Theil umhüllen sie aber den Schaft. Kerne sind nicht zu erkennen.

Ich schliesse, ohne diesen Mittheilungen weitere theoretische Betrachtungen anzuknüpfen, und werde weiterhin über die an das Vorige sich anschliessenden Beobachtungen berichten.

2. December 1872.

Nachschrift. Nachdem die vorstehend mitgetheilten Untersuchungen im Wesentlichen abgeschlossen und in Druck gegeben waren, gelangte die ausführliche Arbeit von Ferd. Cohn über Bacterien in meine Hände, welche nebst der ebenfalls aus dem Breslauer pflanzen-physiologischen Institut hervorgegangenen Arbeit von J. Schröter „über einige durch Bacterien gebildete Pigmente"*) so manche, meine eigenen Arbeiten berührende Punkte enthält, dass ich die gebotene Gelegenheit benütze, meine Ansichten über einige der darin besprochenen Gegenstände auszusprechen.

Wie aus dem Vorstehenden hervorgeht, kann ich in den meisten Punkten mit dem von F. Cohn bezüglich der Bacterien Ermittelten übereinstimmen, namentlich in der sehr wichtigen Forderung, dass wir uns endlich einmal entschliessen müssen, diese Körper von den echten Pilzen zu trennen und als eine besondere Gruppe von Organismen zu bezeichnen. Ob dieselben mit den Rhizopoden nicht im Zusammenhange stehen, darüber, glaube ich, können wir vorläufig noch nicht endgültig entscheiden und die Frage nach der thierischen oder pflanzlichen Natur derselben Gebilde dürfte hinfällig sein, so lange keine besseren Anhaltspunkte für die „willkürliche" Natur von Bewegungserscheinungen gefunden sind. Nur in einem Punkte möchte ich der von F. Cohn adoptirten Eintheilung widersprechen, nämlich in Betreff der Trennung von Kugel- und Stäbchenbacterien. Die letzteren bin ich nach meinen Erfahrungen genöthigt, als eine Entwicklungsphase der ersteren aufzufassen und spricht hiefür ganz besonders die von mir oben beschriebene Bewegungsform der letzteren, welche mit derjenigen des Bacterium Termo absolut identisch ist (vergl. bei Cohn S. 169 und oben S. 54).

Hiermit sollte nun aber keineswegs, wie F. Cohn irrthümlich annimmt, die Identität des von mir sog. Microsporon septicum mit den Fäulnissbacterien behauptet werden. Im Gegentheil habe ich gerade, um diese Entscheidung offen zu halten, für die erstere Form

---

*) Beiträge zur Biologie der Pflanzen, herausgegeben von Ferdinand Cohn. H. II. Breslau 1872.

einen besondern Namen gewählt. Ich halte es für eine gegenwärtig noch durchaus offene Frage, ob das Bacterium Termo faulender Infusionen seine besondere Form der Zusammensetzung der Nährflüssigkeit verdankt; dieselbe kann nur durch den Versuch entschieden werden. Gegenwärtig, nachdem ich eine sichere Culturmethode gefunden habe, wird diese Entscheidung keine Schwierigkeit mehr haben und soll es meine nächste Sorge seine, diese Frage in Angriff zu nehmen. Pathologische Thatsachen, so namentlich das Fortschreiten septischer Infectionsprocesse zu wirklicher Fäulniss, machen mir indess diese Zusammengehörigkeit wahrscheinlich.

Was den Namen des Microsporon septicum betrifft, so lege ich durchaus keinen Werth auf seine Beibehaltung, nachdem die differente Bedeutung der verschiedenen Bacterienformen einmal festgestellt ist; eine sehr werthvolle Bestätigung und Erweiterung dieser Anschauung liefern eben die Erfahrungen von Schröter und Cohn über die Pigmentbacterien. Dass ich in der vorstehenden Abhandlung jenen Namen noch angewandt habe, hat seinen Grund nur darin, dass es sich um das gleiche Material handelte, dem ich ursprünglich diesen Namen beilegte. Gegenwärtig ist diese Bezeichnung auch deshalb unrichtig geworden, weil die Micrococcen des septischen Processes keineswegs die kleinsten derartigen Formen darstellen und in dieser Beziehung die Micrococcen der Diphtheritis, Masern, Vaccine eher denselben verdienten. Die Kleinheit der septischen Micrococcen imponirte mir bei ihrer Auffindung gegenüber den relativ sehr grossen der Rinderpest, welche ich zu gleicher Zeit untersuchte.

Nach alledem halte ich es für nothwendig, die beiden ersten Tribus der Bacterien Cohn's (Kugel- und Stäbchenbacterien) zu verschmelzen und als Microbacteria zu bezeichnen.

Diese hätten dann folgende gemeinschaftliche Charaktere: Zellen farblos oder schwach gefärbt, sehr klein, kugelig oder oval (Micrococcus), die sich zu vielzelligen Familien (Zoogloea) vereinigen. Innerhalb der letzteren wachsen die Micrococcen zu stäbchenförmigen Gebilden (Bacterien) heran, die sich loslösen und frei beweglich werden.*)

Unter diese Definition würden auch die oben geschilderten Formen passen und bliebe nur noch zu ermitteln übrig, ob die besonderen Bildungen der contractilen Plasmaballen bei dem Micrococcus septicus

*) Es ist nicht recht ersichtlich aus der von F. Cohn gegebenen Definition des Micrococcus, der ich im Ganzen gefolgt bin (l. c. S. 151), ob dieser Forscherg neben den vielzelligen Familien (Colonien) noch Schleimmassen (Zoogloea) als Producte der Micrococcen unterscheidet. Vielleicht liegen dieser Sonderung Beobachtungen zu Grunde, welche meinen contractilen Plasmakörpern entsprechen, indess finde ich keine nähere Andeutung.

auch bei den übrigen Formen vorkommen. Die einzelnen Arten der pathogenen Microbacterien konnten dann, wie dieses auch Cohn thut, und schon früher ziemlich allgemeiner Gebrauch geworden ist, als Micrococcus diphthericus, septicus, variolae etc. bezeichnet werden.

Die dritte Tribus Cohn's: Desmobacteria, erhielte dann die zweite Stelle. Von den beiden hierher gerechneten Gattungen Bacillus und Vibrio scheint nur die erstere in pathologischen Processen eine Rolle zu spielen, insofern, wie dieses auch Cohn thut, die Milzbrandbacterien, von denen eine Zooglöaform nicht bekannt ist, der ersteren zugetheilt werden müssen. — Die letzte Tribus der Spirobacteria (Schraubenbacterien) hat auch keine Vertretung in der Pathologie gefunden. Würzburg, 5. Jan. 1873.

Tafel-Erklärung.

Taf. I. Fig. 1—4. Entwicklung des Micrococcus septicus. Obj. 7. Oc. 2.

Fig. 1. *a* und *b* 2 Bacterien. 29. Oct. 1 : 2h 30m; 2 : 4h 40m; 3 : 4h 40 Nm; 4 : 30 Oct 9h Mg. Erste Theilungsvorgänge.

Fig. 2. Dasselbe Präparat. 31. Oct. Mittags. Vergrösserung der Bacteriengruppen.

Fig. 3. Dasselbe. 1. Nov. Vormittags. *a b* gezackte Körnermassen an Stelle der Bacterien, *ccc* andere Körnerhaufen.

Fig. 4. Dasselbe. 2. Nov. Morgens. Gleiche Bezeichnung. *a b* in Ballen getheilt, *d* weitere Ballen, die aus benachbarten Keimen hervorgegangen sind.

Taf. II. Fig. 5. Dasselbe Präparat, Syst. 1, Oc. 3. Dem Rande des Leimtropfens ist oben der Tropfen Infectionsflüssigkeit angelagert. *a* Stelle, an welcher die Fig. 1—4 abgebildeten Vorgänge beobachtet wurden, *b* die in Fig. 4 *d* bezeichneten Ballen, welche auf einem abgespaltenen Theil der Leimmasse lagern. *cc* gelbe Masse am Rande der Infectionsflüssigkeit, *d* ebensolche an der untern Fläche der Leimmasse.

Fig. 6. Micrococc. sept. 2. Cultur-Versuch. Syst. 4. Oc. 2.

a Grenze der Leimschicht.

b Zone der sich theilenden Bacterien-Colonien *α*.

c Plasmazone, hervorgegangen aus der Verschmelzung der Bacterien-Colonien *ααα*, die noch von lichteren Strassen netzartiger Plasmamassen geschieden sind.

d Zweite Generation, freie Bact.-Colonien *α* und *γ*, *β* gelber Körper.

Taf. III. Fig. 7. Weitere Entwicklung der Körper *α* und *β* aus dem vorigen Präparat. *A* 24. Oct. früh, Syst. 7 Oc. 2, gelber Körper (Fig. 6 *β*) *a—d* Zacken desselben, deren Form sich zu *a'* und *a''*, *b'* und *c'* verändert. *B* 26. Oct. Vorm. Syst. 7. Oc. 2. *a* Bacteriencolonie, *b* gelber Körper, *c* Plasmamasse, aus Bacterien hervorgegangen, die sich von *a* abgelöst haben. *a* und *b* entsprechen *α* und *β* in Fig. 6.

Fig. 8. Aus demselben Präparat. 28. 29. Oct. Syst. 1, Oc. 3.

a Erste Generation, in eine homogene Masse verwandelt.

b Zone der Colonienbildung, zweite Generation. *α*. Bacterien-Colonien, *β*. gelbe Körper.

c Verschmelzung derselben, gleiche Bezeichnung.

Taf. IV. Diphtheritis-Cultur.

Fig. 9. 14. Nov. Fünfter Tag. Syst. 5. Oc. 2. *a* gelbe Micrococcus-Colonien, *b* Fetttröpfchen, *c* homogene Körperchen, *d* kleines Micrococcushäufchen.

Fig. 10. 15. Nov. Sechster Tag. Syst. 7. Oc. 2. *a* gelbe Micrococcus-Colonien, *b* farblosse, unregelmässig begrenzte Micrococcus-Massen.

1.

3. 29. Oct. 4h 40m Nm.
4. 30. Oct. 9h Mg.

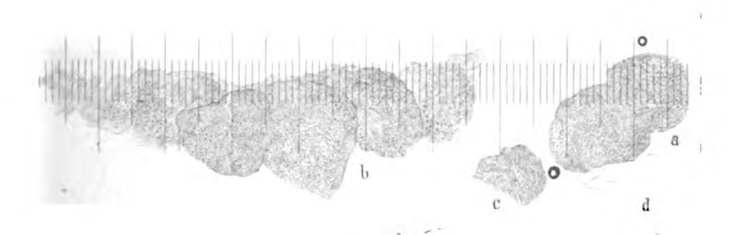
2.

31. Oct. Mittags.

3.

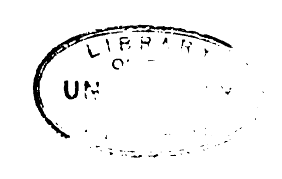
1. November Vorm.

4.



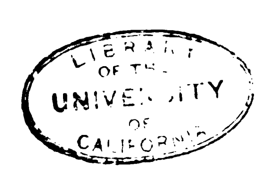
Micrococcus septicus

2. November Morg.





5.
c
c
b
a
d
23 November.
6.
α
β
γ
d
α
c
α
α
b
α
a
24/25 Octbr.



7.

B

c

26. Oct. Vormittags.

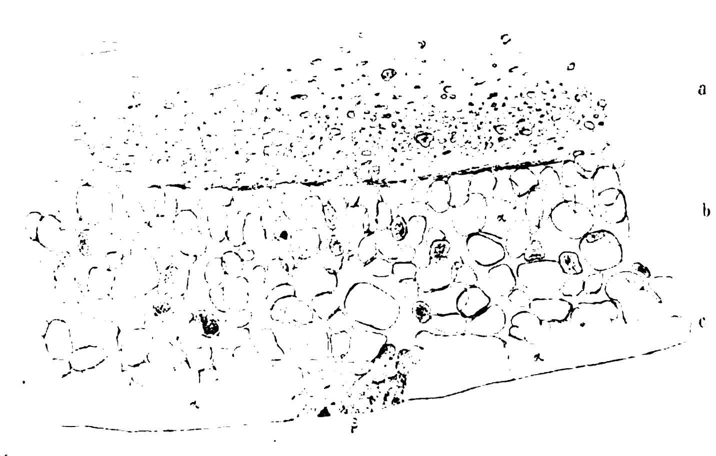
A

c a a' a'' b' c'

$7^h\ 30^m$ $7^h\ 50^m$ $7^h\ 53^m$ $7^h\ 58^m$

24. Oct. Morgens.

8.



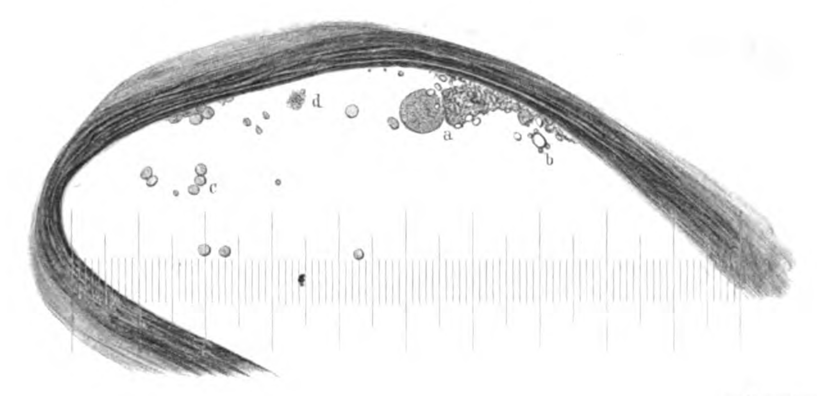
Micrococcus septicus

28/29 October

Verlag v. F.C.W. Vogel in Leipzig. Lith. Anst. v. J.G. Bach, Leipzig.


UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

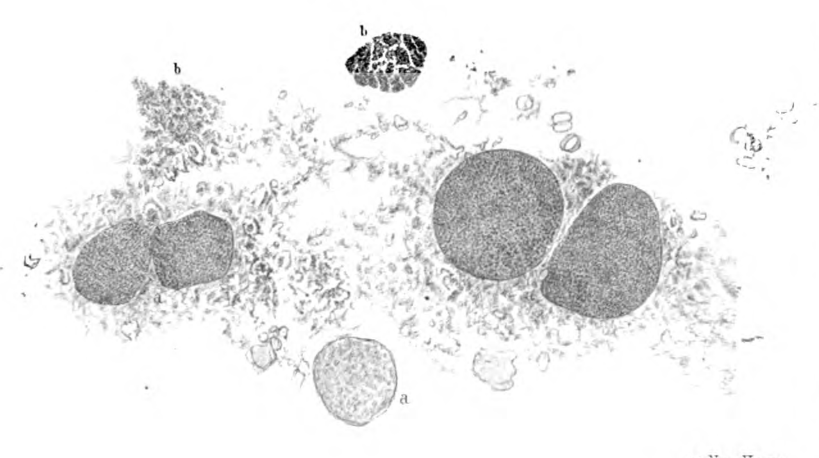
9.





14. November.

10.



15 Nov Vorm

Micrococcus diphthericus



IV.

Ueber das Verhalten des Camphercymols im thierischen Organismus.

Von

Dr. E. Ziegler,
Assistent am pathol. Institut in Würzburg.

Seit der Entdeckung von Wöhler, dass die dem Organismus zugeführte Benzoesäure denselben als Hippursäure verlässt, sind von verschiedenen Experimentatoren eine Reihe von Versuchen mit anderen aromatischen Körpern in dieser Richtung angestellt worden. Die grossartigen Fortschritte, die andererseits die Kenntniss der Constitution der aromatischen Verbindungen in der organischen Chemie gemacht hat, machen die Entdeckung Wöhler's noch besonders wichtig. Es ist in der That möglich geworden, durch die Arbeiten von Schultzen und Naunyn (Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv, Jahrg. 67, Heft 3), Schultzen und Graebe, Nencki u. s. w., sobald die Constitution einer aromatischen Verbindung festgestellt ist, auch mehr oder minder genau das Verhalten einer solchen im thierischen Organismus vorher zu bestimmen. Das Unangegriffensein des Benzolkerns, falls ein oder mehrere H desselben durch kohlenstoffhaltige Seitenketten vertreten sind, ist es, was vor Allem bei der Umsetzung dieser Verbindungen unser Interesse in Anspruch nimmt. Es wird dadurch zum Beispiel zur Evidenz erwiesen, dass Kohlenwasserstoffe, Alkohole und Aldehyde der fetten Reihe im Organismus zu Kohlensäure und Wasser oxydirt werden. Denn gerade so, wie man der dem Organismus zugeführten Benzoesäure als Stempel die NO_2-Gruppe aufdrückt und danach im Harn die der nitrirten Säure zugehörige Glykokollverbindung findet, kann man sich auch vorstellen, dass, etwa wie es

bei dem Oxybenzylalkohol der Fall ist (Arch. von Reichert und du Bois-Reymond 1870. Arb. v. Nencki pag. 405) durch Vertretung eines Kohlenwasserstoffs im Methylalkohol durch die $C_6H_4(OH)$-Gruppe man ebenso dem Organismus einen gekenntzeichneten Alkohol zuführt, und es wird wohl schwerlich Jemand bezweifeln, dass die Oxydation im Organismus auch bei dem gewöhnlichen Methylalkohol in gleicher Weise vor sich gehe.

Ausgehend von der durch Nencki auf Grund der bis jetzt vorliegenden Thatsachen ausgesprochenen Gesetzmässigkeit in der Oxydation der aromatischen Verbindungen mit kohlenstoffhaltigen Seitenketten (Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv 1870 pag. 416) habe ich nun gesucht, diese Gesetzmässigkeit auf experimentellem Wege zu prüfen, um dadurch weitere Gesichtspunkte für die Oxydationsfähigkeit des Organismus zu gewinnen.

Hierbei war es mir nicht sowohl darum zu thun, das Unangegriffensein des Benzolkerns oder die Paarung der im Organismus neu entstandenen Säure mit Glykokoll durch neue Experimente darzulegen, als vielmehr zu untersuchen, wie sich der Organismus gegenüber einer aromatischen Verbindung mit zwei kohlenstoffhaltigen Seitenketten verhalte.

Dass bei solchen Verbindungen nur eine Seitenkette oxydirt wird und sich mit dem Glykokoll verbindet, ist bereits von Schultzen und Naunyn gezeigt worden, welche nach Einführung von Xylol in den Organismus Toluylsäure im Harn erhielten. Wie indessen sich der Organismus gegenüber den dem Xylol homologen Kohlenwasserstoffen, wo in den zwei als Seitenketten vorhandenen Alkoholradicalen der Gehalt an Kohlenstoff verschieden ist, sich verhält, diese Frage ist bis dato nicht des Eingehenden bearbeitet worden.

Es hat zwar Nencki sich bereits seiner Zeit mit der Lösung dieser Frage beschäftigt und zu diesem Zwecke Untersuchungen mit dem α-Cymol angestellt. Indessen die geringen ihm damals zu Gebote stehenden Mengen des Materials liessen ihn zu keinem Resultate kommen.

Ich habe nun die Frage in der Art zu beantworten gesucht, dass ich das viel leichter käuflich zu beschaffende Camphercymol, also ein Methyl-Propyl-Benzol, dem Organismus zuführte, in der Erwartung, die danach im Harne auftretende Säure werde mir Aufschluss geben über das Verhalten dieses Kohlenwasserstoffs im Organismus.

Da das Camphercymol $\left(C_6H_4{}^{CH_3}_{C_3H_7}\right)$ bei gemässigter Oxydation

zuerst Toluylsäure, und erst bei längerer Einwirkung Terephtalsäure liefert (Kekulé und Dittmar, Ann. d. Chem. Bd. 162, pag. 340), andererseits aber bei nicht vollständiger Oxydation der Propylseitenkette kohlenstoffreichere Säuren gebildet werden konnten, war es von vornherein nicht zu übersehen, welches Oxydationsproduct im Harne auftreten werde. Die wahrscheinlichste Annahme indessen war die, dass die leichter angreifbare Propylseitenkette zu COOH oxydirt werde. Denn dass auch kohlenstoffreichere Seitenketten zu COOH oxydirt werden, davon haben wir Beweise bei der Mandelsäure

$$C_6 \left\{ \begin{matrix} H_5 \\ CH(OH)\,COOH \end{matrix} \right.$$

und der Zimmtsäure

$$C_6 \left\{ \begin{matrix} H_5 \\ C_2H_2\,(COOH) \end{matrix} \right.$$

(Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv Heft 2, Arbeit von Schultzen und Graebe).

Die Versuche wurden, nachdem ich mich an Kaninchen von der Ungefährlichkeit des Präparats überzeugt hatte, an Menschen gemacht und dem Organismus täglich 3—4 Gramm zugeführt. Indessen schon am zweiten oder dritten Tage traten bei dem Betreffenden Uebelkeit, Kopfschmerz und Brechen ein, welche eine weitere Darreichung unmöglich machten. Ich sah mich daher genöthigt, zu den weiteren Untersuchungen Hunde in Anwendung zu ziehen, welche merkwürdigerweise, nachdem sie Anfangs ebenfalls erbrochen hatten, nach einiger Zeit, abgesehen von beständigen Diarrhöen, Dosen von 2 Gramm p. d. gut vertrugen. — Der innerhalb der folgenden vierundzwanzig Stunden gelassene Harn wurde eingedampft, mit Alkohol extrahirt, der Alkoholauszug verdunstet bis zur Entfernung des Alkohols, dann mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Aether extrahirt. Nach dem Verdunsten des ätherischen Auszugs hinterblieben nur sehr geringe Quantitäten eines braunen Oeles, das erst nach wochenlangem Stehen zur Erstarrung zu bringen war. Da nun nach den Versuchen von Kraut die β-Toluylsäure den Organismus als Tolursäure verlässt, und die Annahme, dass das Camphercymol zu Toluylsäure oxydirt wurde, die wahrscheinlichste war, so war es mir von geringerem Interesse, die Glykokollverbindung darzustellen, als vielmehr die reinen Oxydationsproducte zu erhalten.

Es wurden daher mehrere Portionen nach Zufuhr von etwa 10 Gramm Cymol vereinigt und mit Salzsäure eine Stunde lang gekocht. Nach dem Erkalten der heissen Flüssigkeit schieden sich neben

einem harzigen Körper auch einzelne Krystallblättchen aus. Zur weiteren Reinigung wurde der Körper durch anhaltendes Kochen mit kohlensaurem Kali oder Natron in das betreffende Salz verwandelt, und mit Thierkohle gekocht, worauf die Säure schon bedeutend entfärbt durch Salzsäure gefällt werden konnte. Die so erhaltene Säure wurde mit kohlensaurem Baryt behandelt, worin sie sich erst nach längerem Kochen löste. Durch öftere Umkrystallisirung des Barytsalzes wurde dasselbe schliesslich in weissen, in heissem Wasser ziemlich löslichen Krystallen erkalten. Die damals gefällte Säure zeigte unter dem Mikroskope verschiedeue Krystallformen, zum grössten Theil Nadeln und Säulen zum kleinen Theil Blättchen, so dass ein Gemenge von 2 Säuren ziemlich wahrscheinlich war. Die Säuren selbst waren in kaltem Wasser unlöslich, in kochendem ziemlich reichlich, ihre Kalk-, Natron-, Kali-, Barytsalze dagegen sehr leicht löslich. Die nahezu gleiche Löslichkeit der beiden Säuren sowie ihrer Salze machte bei der geringen Quantität des Materials eine Trennung unmöglich. Die Analyse bestätigte auch die Vermuthung, dass hier ein Gemenge vorliege. So ergaben

0,3242 der im Vacuum über Schwefelsäure getrockneten Substanz
0,8860 Grm. Kohlensäure und
0,1899 Wasser
oder in Procenten 74,5% C
und 6,5 H.

Am nächsten noch stimmen diese Zahlen mit der Toluolpropionsäure, welche 73,1 C und
7,3 H verlangt.

Ich suchte nun durch Sublimation das Gemenge von einander zu trennen. Einige Grade über 100 verflüchtigte sich ein kleiner Theil und sublimirte in kleinen Nadeln. Der andere Theil schmolz bei etwas höherer Temperatur. Dieser etwas gelbliche Rückstand wurde gereinigt und der Analyse unterworfen. Indess auch die hier gewonnenen Zahlen gaben kein entscheidendes Resultat. So ergaben

0,3699 Grm. der Substanz
0,9422 Kohlensäure und
0,2372 Wasser
woraus in Procenten 69,5 C
7,1 H.

Dieses Resultat liess nur zwei Möglichkeiten der Deutung zu. Entweder war das von Marquardt in Bonn unter dem Namen

„Cymol e Camphore (Siedepunkt 174)“ bezogene Präparat unrein, oder es erschien im Harn ein Gemenge verschiedener Oxydationsstufen des Cymols. Ein Analogon zu letzterem würde eine Beobachtung von Tollens und Fittig (Annal. d. Chem. Bd. 131, pag. 318) geboten haben, welche bei Oxydation des Amylbenzols durch Anwendung einer concentrirten Lösung von Chromsäure neben Benzoesäure ein Gemenge verschiedener anderer Säuren erhielten. Indess war es gleichwohl nicht wahrscheinlich, dass der Organismus bezüglich der Oxydation der Seitenketten sich in dieser Weise verhielte, und lag somit die Annahme viel näher, dass das käufliche β-Cymol unrein sei, d. h. aus einem Gemenge verschiedener Kohlenwasserstoffe bestehe. Eine genauere Untersuchung desselben bestätigte auch diese Ansicht.

Bei der fractionirten Destillation, die nach dem von Linnemann (Ann. Chem. Pharm. Bd. 160. S. 195) angegebenen Verfahren vorgenommen wurde, ging der grösste Theil des Kohlenwasserstoffes schon zwischen 165 und 170 über. Nur ein kleiner Theil (etwa der fünfte) zeigte einen constanten Siedepunkt von 173 bei 720 Mm Barometerstand.

Es war somit klar, dass der Kohlenwasserstoff aus einem Gemenge bestand, welches zum grösseren Theil Pseudocumol, welches bei 166 siedet, und nur zum geringern Theil Cymol enthielt. Die Analyse des bei 173 siedenden Kohlenwasserstoffes stimmte auch gut mit der Formel des Cymols überein.

So ergaben

0,0928 der Substanz 0,3042 CO_2 und 0,0884 H_2O

Versuch	Theorie
C 89,40 Proc.	C_{10} 89,55 Proc.
H 10,58 „	H_{14} 10,45 „

Bei der Oxydation derselben mit chromsaurem Kalium und Schwefelsäure erhielt ich ein Gemisch von zwei Säuren, zu deren Trennung ich die verschiedene Löslichkeit in Aether benutzte und welche sich nach genauer Untersuchung als Terephtalsäure und Toluylsäure auswiesen.

Nach diesen Untersuchungen war ich nun gewiss, ein chemisch reines Präparat vor mir zu haben, und begann daher mit demselben eine neue Reihe von Untersuchungen.

Zuerst wurden wieder Hunde zur Gewinnung der Säure in Anwendung gezogen. Wie auch schon in den früheren Versuchen war indess auch hierbei ein Uebelstand nicht eben sehr angenehm, nämlich der, dass man auf diese Weise eine grosse Zeit zur Gewinnung des

Materials opfern musste, indem einem Hunde nicht mehr als 2 Grm. p. d. gegeben werden durften, aus welchen kaum 0,1 Grm. der Säure erhalten werden konnte. Um daher das Material in etwas rascherer Weise zu beschaffen, versuchte ich das Cymol selbst zu geniessen, ein Unternehmen, bei welchem einige auf dem Laboratorium arbeitende Herren mich in freundlichster Weise unterstützten.

Dosen von 2—3 Grm., am gleichen Tage genossen, wurden von sämmtlichen Versuchspersonen ohne erheblichen Nachtheil vertragen. Indessen stellten sich doch bei den meisten nächtliche Unruhe, Schlaflosigkeit und leichte Kopfschmerzen ein, Symptome ähnlich denen, die man bei grossen Dosen von Benzoesäure beobachtet. Es werden wohl auch hier die gleichen Beschwerden nicht mehr durch den Kohlenwasserstoff, sondern durch die daraus im Organismus entstehende Säure verursacht und bei fortgesetztem Gebrauch dürfte dieses Präparat den Organismus nicht ohne Störungen passiren.

Zur Gewinnung der Säure wurde im Ganzen ebenso verfahren, wie bei den früheren Untersuchungen, nur wurde der gelassene Harn vor dem Eindampfen mit einer zur vollständigen Fällung ungenügenden Menge basischen Bleiacetats versetzt, um die Phosphate sowie auch einen Theil des Pigments zu entfernen. Der abdestillirte Aether hinterliess auch diesmal ein braunes, auf dem Wasser schwimmendes Oel, welches erst nach sehr langem Stehen sich auf den Grund des Gefässes senkte und zu langen Nadeln erstarrte. Zur Reinigung der Säure kochte ich dieselbe je nach dem Erfolg 1—3 mal mit Bariumcarbonat unter Zusetzung von Thierkohle und versetzte das Filtrat mit Salzsäure.

Sodann wurde die Säure mehrmals aus heissem Wasser, worin sie ziemlich löslich ist, umkrystallisirt.

Vollständig gereinigt, krystallisirt sie aus wässriger Lösung in langen, feinen, seideglänzenden, weissen Nadeln, welche unter dem Mikroskop als rhombische Säulen erscheinen.

Blättchen oder überhaupt andere Krystallformen waren diesmal nicht zu finden, und ich konnte daher hoffen, diesmal eine reine Säure vor mir zu haben, deren Analyse mir Aufschluss über die ihr zukommende Formel geben werde. In der That gaben die Analysen der freien Säure und des Silbersalzes Zahlen, welche mit der Formel $C_{10}H_{12}O_2$ gut übereinstimmen.

Es ergaben

0,1818 der im Vacuo getrockneten Substanz
0,5006 CO_2 und 0,1264 H_2O

Versuch		Theorie	
C	73,07 Proc.	C_{10}	73,17 Proc.
H	7,51 „	H_{12}	7,31 „
		O_2	19,51 „

Ferner

Substanz 0,2295
0,1591 H_2O
0,6199 CO_2 oder
C = 73,6 Proc. H = 7,61 Proc.

Ferner

Substanz 0,1572
0,4212 CO_2
0,1116 H_2O oder
C = 73,08 Proc. H = 7,8

0,105 des bei 130° getrockneten Silbersalzes enthielten 0,0416 Grm. Ag oder 39,62 Proc. Die Formel $C_{10}H_{11}AgO_2$ verlangt 39,85 Proc. Ag. Bei Verbrennung desselben entwich ein Kohlenwasserstoff, welcher einen dem Kümmelöl sehr ähnlichen Geruch verbreitete. Die Säure selbst ist leicht flüchtig und unzersetzt sublimirbar.

Sie schmilzt bei 115° und erstarrt bei 109° wieder. In Alkohol, Aether und Eisessig ist sie leicht, in kaltem Wasser gar nicht, in heissem ziemlich reichlich löslich. Im Organismus scheint sie mit dem Glykokoll keine Verbindung einzugehen — es ist mir wenigstens nicht gelungen, trotz aller Sorgfalt eine stickstoffhaltige Säure zu erhalten.

Eine Säure von der Zusammensetzung $C_{10}H_{12}O_2$, die vollständig die Eigenschaften der von mir aus dem Harne erhaltenen besitzt, ist nun die von Gerhardt und Cahours aus dem Cuminaldehyd erhaltene Cuminsäure, so dass die Identität dieser mit der aus dem Camphercymol im Organismus entstandenen keinem Zweifel unterliegt. — Bekanntlich ist das Römischkümmelöl, das ätherische Oel von Cuminum cyminum, ein aus dem Kohlenwasserstoffe Cymol $\left(C_6H_4<^{C_3H_7}_{CH_3}\right)$, dem Cuminaldehyd $C_6H_4<^{C_3H_7}_{COH}$ und dem Cuminalkohol $C_6H_4<^{C_3H_7}_{CH_2OH}$ bestehendes Gemenge. Die beiden letzteren Bestandtheile des Oeles gehen nun leicht in Cuminsäure über, während aus dem Cymol bei der Behandlung mit oxydirenden Agentien nur die Toluylsäure $C_6H_4<^{CH_3}_{COOH}$ oder die Terephtalsäure

$C_6H_4<^{COOH}_{COOH}$ erhalten werden konnte. Da nun die Cuminsäure bei der Destillation mit überschüssigem Baryt das Cumol (Propylbenzol) liefert, so ist kein Zweifel, dass sie selbst die der Terephtalsäurereihe entsprechende Propylbenzoesäure $C_6H_4<^{C_3H_7}_{COOH}$ ist und wir ersehen hieraus, dass die dritte Form der Oxydation der Seitenketten — bis jetzt künstlich nicht gelungen — vom Organismus vollzogen wird.

Zwei Thatsachen sind es somit, welche, durch die Untersuchungen dargethan, uns nicht unwichtig für die Kenntniss der aromatischen Körper im Organismus erscheinen. Man war bis dato gewohnt, die Oxydationsfähigkeit des Organismus der der schwächeren Säuren gleichzustellen, und die früheren Untersuchungen haben auch im Allgemeinen diese Ansicht bestätigt.

Dass in diesem Falle der Organismus anders oxydirend wirkte, ist jedenfalls eine Erscheinung, die von Neuem darauf hindeutet, dass die Umsetzungen in demselben vielerorts nicht nach den gleichen Gesetzen wie ausserhalb desselben vor sich gehen, dass noch andere Factoren thätig sind, dass da, wo wir uns die Endproducte des Stoffwechsels als durch die auch ausserhalb desselben vor sich gehenden Umsetzungen entstanden denken, der Organismus auf anderem Wege zum gleichen Ziele gelangt. Worauf dies beruht, wird schwerlich in nächster Zeit zu beantworten sein. Weitere Untersuchungen indessen über das Verhalten anderer Körper könnten vielleicht allgemeinere Gesichtspunkte hierüber eröffnen.

Die zweite Thatsache, dass sich die Propylbenzoesäure nicht mit dem Glykokoll paart — wie dies bereits früher von Kraut und Hofmann beobachtet wurde — bekundet ebenfalls Vorgänge im thierischen Körper, deren ursächliche Momente nach den bis jetzt aus den zu Gebote stehenden Untersuchungen abstrahirten Gesichtspunkten weder erklärt noch begründet werden können. Beide Fragen werden nur durch weitere experimentelle Untersuchungen ihrer befriedigenden Lösung näher gerückt werden können.

Die im Vorstehenden angeführten Untersuchungen wurden im chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts zu Bern angestellt, und ich kann nicht umhin, Herrn Dr. Nencki, der mir mit Rath und That kräftig beistand, und so die Versuche zu einem positiven Endresultate zu bringen mir ermöglichte, hiermit öffentlich meinen Dank auszusprechen.

V.

Beiträge zur Kenntniss der Glykogenbildung in der Leber.

Von

Dr. Erwin Schöpffer,

prakt. Arzt aus Akyab. B. B.

Pavy's Arbeiten einerseits haben zur Genüge bewiesen, dass in der normalen Leber kein Zucker enthalten ist, andererseits zeigten Tsherinow's Versuche, dass Fütterung mit Zucker Glykogen-Anhäufung in der Leber zur Folge hat. Diese Thatsachen besitzen für die Theorie des Stoffwechels eine so grosse Wichtigkeit, dass es wohl wünschenswerth war, genauere Experimente hinsichtlich derselben anzustellen. Zwar existiren von Cl. Bernard, dessen betreffende Arbeit mir leider nicht zugänglich war, zwei Versuche in dieser Richtung, welche nachweisen, dass Zuckerlösung, in einen Zweig der V. port. injicirt, keinen Zuckergehalt im Harn bewirkt, während dieses der Fall ist, wenn die Lösung in eine Körpervene gelangt. Indessen waren diese Versuche nicht derart exact, dass man den Gedanken an eine mögliche Täuschung gänzlich hätte ausschliessen können. Uebrigens spielt bisweilen bei derartigen Experimenten der Zufall eine so grosse Rolle, dass man kaum wagen darf, auf das Resultat zweier vereinzelter Experimente hin eine Lehre zu gründen. In Folge dessen und weil den Bernard'schen Versuchen auch die quantitative Bestimmung mangelt, beschloss ich auf Veranlassung des Herrn Prof. Dr. Naunyn, dem ich an dieser Stelle meinen aufrichtigen und herzlichsten Dank für die mir gegebenen praktischen Rathschläge und Anweisungen sage, eine Reihe von Versuchen zu machen, um positiv festzustellen, ob in die Leber gelangender Zucker n derselben festgehalten werde.

Zu Versuchsthieren wählte ich stets gesunde, kräftige Kaninchen von einem Mittelgewicht von 1,280 Klgr. und benutzte als Injectionsflüssigkeit eine 15 procentige Lösung von Traubenzucker. Zur Injection bediente ich mich einer graduirten Kittel'schen Spritze mit scharfer Canule, deren vorzügliche Arbeit es mir möglich machte, gleichmässig, langsam und ohne die ruhige Haltung der Hand zu stören, die Lösung zu injiciren.

Zu je zwei comparativen Versuchen benutzte ich ein und dasselbe Versuchsthier unter völlig gleichen Verhältnissen, um dem Einwande vorzubeugen, die Individualität der Versuchsthiere könne irgend welchen Einfluss auf die Resultate der angestellten Versuche ausgeübt haben.

Zu den Versuchen wurden die Kaninchen stets so ätherisirt, dass nicht plötzliche Bewegungen derselben störend auf den Gang des Experimentes einwirken konnten. Nachdem die Narkose eingetreten, wurde die zur Operation erwählte Stelle sauber geschoren, die betreffende Vene blossgelegt, die scharfe Canule der Spritze in dieselbe eingeführt und nun nach Minutenangabe eines Assistenten die Zuckerlösung vorsichtig und gleichmässig injicirt. Zur ersten Injection wählte ich meist die V. crur., dann am nächsten Tage, nachdem das Thier sich vollkommen erholt, einen Zweig der V. mesenterica, wobei ich die Vorsicht brauchte, immer einen Ast zu wählen, der von gleicher Stärke wie die V. cruralis war.

Es ist wohl leicht einzusehen, dass eine durchaus sichere und ruhige Hand dazu gehört, um eine so zarte Operation auszuführen. Die geringste Bewegung beim Einspritzen, nach der Seite, nach unten oder oben, würde die scharfe Spitze der Canule durch die zarte Wand der Vene treiben und dadurch das ganze Experiment misslingen lassen.

Dass meine Versuche mit der nöthigen Aufmerksamkeit und Vorsicht angestellt sind, erhellt wohl zum Theil daraus, dass alle Versuchsthiere, obgleich sie sämmtlich wiederholte Operationen überstanden haben, am Leben und vollkommen munter sind.

Zu bemerken ist noch, dass, wenn die Zuckerlösung bei der Injection in das Pfortadersystem zu schnell eingetrieben wird, die Leber nicht im Stande ist, allen zugeführten Zucker fest zu halten. In diesem Falle geht ein geringer Theil des Zuckers in das Körper-Venenblut und von da in den Harn über. Während meiner Versuche bin ich zu der Gewissheit gekommen, dass die Leber eines mittelgrossen Kaninchens in einer Minute 0,12 Grm. Zucker verarbeitet.

Aus folgender Tabelle wird man ersehen, wie das Verhältniss zwischen den Resultaten nach der Injection von Zucker in das Pfortadersystem und nach der in eine Körpervene ist.

Die Blase wurde den Versuchsthieren stets vor der Operation durch Druck entleert, und ebenso der zu untersuchende Harn durch Abpressen gewonnen. Die Zuckerbestimmung geschah mittelst der Fehling'schen Lösung.

Datum.	Quantität der injicirten Zuckerlösung.	Vene.	Zeitdauer der Injection.	Zeit der Abpressung des Harns.	Harnmenge.	Zucker.	
5./7.	20 Ccm. = 3,0 Zucker.	V. crur.	12 Min.	3 Stunden nach der Injection.	9 Ccm.	0,450	Kaninchen Nr. I.
6./7.	20 Ccm. = 3,0 Zucker.	V. mesent.	12 Min.	3 St. n. d. I.	15 Ccm.	0,3192	
10./7.	20 Ccm. = 3,0 Zucker.	V. crur.	13 Min.	$3^1/_2$ St. n. d. I.	32 Ccm.	0,920	Kaninchen Nr. II.
11./7.	20 Ccm. = 3,0 Zucker.	V. mesent.	13 Min.	4 St. n. d. I.	16 Ccm.	0,307	
15./7.	10 Ccm. = 1,5 Zucker.	V. crur.	15 Min.	3 St. n. d. I.	30 Ccm.	1,360	Kaninchen Nr. III.
16./7.	10 Ccm. = 1,5 Zucker.	V. mesent.	15 Min.	3 St. n. d. I.	46 Ccm.	0,000	
15./7.	10 Ccm = 1,5 Zucker.	V. crur.	13 Min.	$2^1/_2$ St. n. d. I.	32 Ccm.	1,001	Kaninchen Nr. IV.
16./7.	10 Ccm. = 1,5 Zucker.	V. mesent.	13 Min.	$2^1/_2$ St. n. d. I.	67 Ccm.	0,000	
16./7.	10 Ccm. = 1,5 Zucker.	V. crur.	10 Min.	2 St. n. d. I.	25 Ccm.	0,950	Kaninchen Nr. V.
17./7.	10 Ccm. = 1,5 Zucker.	V. mesent.	10 Min.	3 St. n. d. I.	60 Ccm.	0,000	
16./7.	10 Ccm. = 1,5 Zucker.	V. crur.	10 Min.	4 St. n. d. I.	98 Ccm.	1,000	Kaninchen Nr. VI.
17./7.	10 Ccm. = 1,5 Zucker.	V. mesent.	10 Min.	3 St. n. d. I.	13 Ccm.	0,087	
17./7.	8 Ccm. = 1,2 Zucker.	V. mesent.	13 Min.	3 St. n. d. I.	58 Ccm.	0,000	Kaninchen Nr. VII.
18./7.	8 Ccm. = 1,2 Zucker.	V. crur.	13 Min.	3 St. n. d. I.	37 Ccm.	0,96	

Aus vorstehender Tabelle ersieht man zur Genüge, wie in das Pfortader-System gelangender Zucker in der Leber zurückgehalten wird. Während der ersten Versuche, als mir noch die nöthige Uebung abging, waren die Injectionen unregelmässig, bald etwas schneller, bald langsamer, so dass zeitweise bei der Injection in die V. mesent. der Leber zu viel der Lösung auf einmal zugeführt wurde. Die Folge davon war, wie man sieht, Zucker im Harne. Bei den letzten exact ausgeführten Experimenten verschwindet diese Erscheinung, während der in die V. crur. injicirte Zucker fast vollständig im Harn sich wiederfindet.

Man wird wohl kaum annehmen können, dass der Zucker nicht als Glykogen zurückgehalten werde, schon auf Grund der Tscherinow'schen Experimente, dass nach Fütterung mit Zuckerstoffen sich Glykogen in der Leber bilde.

Dass der hier von mir künstlich erzeugte Vorgang auch ein normaler ist, unterliegt wohl keinem Zweifel, da ja das Pfortaderblut, wie ich mich überzeugt habe, stets zuckerhaltig ist und die entgegengesetzt lautende Angabe von Kühne (Lehrb. d. physiol. Chem. S. 65) entschieden als unrichtig bezeichnet werden muss.

Die Bildung des Glykogens aus Zucker beruht auf einer Wasserabgabe, auf einem Process, dem wir im Thierkörper und zwar gerade in der Leber zum Oeftern begegnen. Ich brauche hier nur an die gepaarten Gallensäuren und die Glykokoll-Verbindungen der verschiedenen aromatischen Säuren, deren Entstehung auf Wasseraustritt beruht, zu erinnern. Unrichtig ist daher die Meinung von Tscherinow, als ob vom chemischen Standpunkte aus die Glykogen-Bildung aus Zucker in der Leber Schwierigkeiten hätte.

Das Glykogen ist ein Anhydrit der Dextrose und bei Behandlung mit Säuren und Fermenten geht es glatt unter Wasseraufnahme in dieselbe über.

Die Frage über das weitere Schicksal des so aus Zucker gebildeten Glykogens wird wohl noch für einige Zeit eine offene bleiben. Man könnte erstens denken, dass der Zucker in dieser Anhydritform nur in der Leberzelle aufgespeichert werde, um bei nicht genügender Zufuhr von Kohlehydraten in der Nahrung durch den Blutstrom langsam ausgewaschen und in der Blutbahn zu Zucker resp. dessen Zersetzungsproducten umgewandelt zu werden. — Glykogen-Injection, sei es subcutan, sei es in die Venen, hat das Auftreten von Zucker im Harne zur Folge. Eine andere Ansicht wäre etwa die, dass das in der Leber vorhandene Glykogen zu synthetischen Processen, etwa zur Bildung von Leim verwendet

werde, wofür das Abspalten von zuckerartigen Stoffen (Chondroglykose) aus dem Leim spricht (Fischer, Bödecker, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 117. S. 111., De Bary, Jahresber. 1866, S. 715). Die leider so mangelhafte Kenntniss der Leim-gebenden Stoffe einerseits und der amidartigen Verbindungen der Kohlehydrate andrerseits gewähren dieser Ansicht von chemischer Seite her noch keine genügende Stütze.

Es würde voreilig sein, zu behaupten, dass das Glykogen der Leber nur den Kohlehydraten seinen Ursprung verdankt. Dass auch aus den Eiweissstoffen oder Leimstoffen im Thierkörper Zucker gebildet werde, dafür ist der Diabetes verus ein unumstösslicher Beweis. Beim Abschluss aller Kohlehydrate in der Nahrung bildet der Diabetiker noch immer ansehnliche Quantitäten von Zucker, ja beim absoluten Hungern sogar aus eignem Leibe. Für den normalen Organismus scheint am ungezwungensten die Annahme zu sein, dass das Leberglykogen, wenn nicht ausschliesslich, so doch zum grössten Theil den in der Nahrung zugeführten Zuckerstoffen seinen Ursprung verdankt.

Im Anschluss an obige Arbeit theile ich hier noch die Resultate meiner Wiederholung der Eichhorst'schen*) Versuche über das Auftreten von Zucker im Harn nach Injection von Albuminaten, Amylaceen und Zucker in das Rectum mit, obgleich es mir nicht möglich war, ebenso günstige Resultate zu gewinnen wie jener, der fast sämmtlichen in das Rectum injicirten Zucker im Harn wieder nachwies.

Der Gedanke lag nahe, dass Zuckerstoffe, in das Rectum injicirt, von den Wurzeln des Plexus sacralis medius aufgesogen, so in den grossen Körperkreislauf mit Umgehung der Leber gelangen, und dann im Harn wieder ausgeschieden würden, und hätten sich die Eichhorst'schen Angaben bewährt, so würde dieses wesentlich zur Bestätigung meiner obigen Beobachtungen gedient haben.

Um mich keines Fehlers schuldig zu machen, setzte ich meinen Versuchshund genau auf die von Eichhorst angegebene Diät und injicirte ihm vom zweiten Tage an, nach jedes Mal vorher applicirtem Reinigungs-Klystier, die betreffenden zuckerhaltigen Flüssigkeiten. Die Erfolge indessen entsprachen nicht den gehegten Erwartungen. Das Auftreten von Zucker im Harn war so zweifelhaft und unbestimmt, dass ich mir für meine Arbeit keinen Nutzen aus den Versuchen versprechen konnte.

*) „Ueber die Resorption der Albuminate vom Dickdarm". Pflüger's Archiv für Physiologie, Jahrg. 4. Heft 12.

Datum.	Menge des injicirten Zuckers.	Menge des injicirten Amylums.	Menge des injicirten Pankreassaftes.	Zeit der Gewinnung des Harns.	Harnmenge.	Zucker.	
28./6	5,0 Grm.	10,0 Grm.	—	3 St. n. d. I.	60 Ccm.	—	Hund Nr. I.
29./6.	5,0 Grm	10,0 Grm.	50,0 Ccm.	3 St. n. d. I.	45 Ccm.	minimale Mengen.	Hund Nr. I.
30./6.	10,0 Grm.	10,0 Grm.	50,0 Ccm.	3 St. n. d. I.	73 Ccm.	minimale Mengen.	Hund Nr. I.
1./7.	20,0 Grm.	10,0 Grm.	50,0 Ccm.	3 St. n. d. I.	132 Ccm.	äusserst min. Mengen.	Hund Nr. I.
2./7.	20,0 Grm.	10,0 Grm.	100,0 Ccm.	4 St. n. d. I.	56 Ccm.	minimale Mengen.	Hund Nr. I.
3./7.	10,0 Grm.	10,0 Grm.	120,0 Ccm.	2 St. n. d. I.	35 Ccm.	—	Hund Nr. II.
4./7.	20,0 Grm.	10,0 Grm.	120,0 Ccm.	2 St. n. d. I.	91 Ccm.	—	Hund Nr. II.
5./7.	20,0 Grm.	10,0 Grm.	120,0 Ccm.	3 St. n. d. I.	87 Ccm.	—	Hund Nr. II.
6./7.	Injection ausgesetzt.			Im Harn minimale Mengen Z.			Hund Nr. II.
16./7.	10,0 Grm.	10,0 Grm.	—	6 St. n. d. I.	39 Ccm.	—	Hund Nr. III.
17./7.	20,0 Grm.	10,0 Grm.	100,0 Ccm.	5 St. n. d. I.	71 Ccm.	—	Hund Nr. III.
18./7.	20,0 Grm.	10,0 Grm.	105,0 Ccm.	$2^1/_2$ St. n. d. I.	52 Ccm.	Gelblicher Niederschlag	Hund Nr. III.
19./7.	20,0 Grm.	10,0 Grm.	105,0 Ccm.	3 St. n. d. I.	40 Ccm.	—	Hund Nr. III.
20./7.	20,0 Grm.	10,0 Grm.	120,0 Ccm.	3 St. n. d. I.	93 Ccm.	Gelblicher Niederschlag	Hund Nr. III.

Da ich glaubte, die Individualität des Versuchsthiers könne dabei in Frage kommen, so wechselte ich zwei Mal mit den Hunden, allein die Resultate blieben dieselben. Oefters bekam ich einen gelblichen Niederschlag aus dem Harn bei der Probe auf Zucker, aber bestimmbare Mengen von Zucker liessen sich nicht nachweisen.

Der Verständlichkeit wegen habe ich die Resultate meiner Versuche in vorstehender Tabelle zusammengestellt.

Die Tabelle zeigt, dass die Resultate auffallend ungünstig sind, und kann ich in der That nicht begreifen, woher Eichhorst seine glänzenden Erfolge genommen. Es kommt mir natürlich nicht in den Sinn, behaupten zu wollen, dass Eichhorst sich in der Reaction oder in den Berechnungen getäuscht habe (er hat ja auch die Polarisations- und Gährungsprobe gemacht), allein Eins möchte ich zu bedenken geben, nämlich, dass Hundeharn sehr häufig normaler Weise Zucker enthält. Bei mehreren Hunden, die offenbar vollständig gesund waren, habe ich Gelegenheit gehabt, dann und wann ohne irgendwelche wahrnehmbare Ursache Zucker im Harn nachzuweisen.

Wenn man alles dieses zusammenfasst, so wird man zugeben müssen, dass es wohl etwas gewagt sein möchte, auf Eichhorst's Versuche hin eine Theorie gründen zu wollen, und dass es gewiss noch einer Reihe genauer und exacter Versuche bedarf, bevor man vollkommene Aufklärung über diesen Punkt erlangen wird.

VI.

Auszüge und Besprechungen.

M. v. Pettenkofer. Ueber den gegenwärtigen Stand der Cholera-Frage und über die nächsten Aufgaben zur weiteren Ergründung ihrer Ursachen. München 1873.

Herr v. P., der verdienstvolle Urheber der Grundwassertheorie, sieht sich genöthigt, in polemischer Weise seine Anschauungen gegen den medicinischen Nihilismus zu vertheidigen, und thut dieses in einer Weise, welche die Aufmerksamkeit der Zeitgenossen in hohem Grade verdient. Es handelt sich im Wesentlichen um die Entscheidung der principiellen Frage, ob ein Theorem aufzugeben sei, wenn dasselbe nicht in jedem einzelnen Fall genügt; eine Frage, welche in dieser Fassung wohl schwerlich von irgend Jemandem absolut bejaht werden kann, welcher den Unterschied zwischen Gesetz und Regel festhält.

Gegenüber den Einwürfen von Sander (Untersuchungen über die Cholera in ihren Beziehungen zu Boden- und Grundwasser. Köln 1872)

spricht sich P. entschieden für die von ihm vertretene, im Laufe der Zeit allerdings mehrfach modificirte, Anschauung aus, dass die Uebertragung der Cholera niemals direct von Mensch zu Mensch, auf contagiösem Wege geschehe, sondern dass ein wesentlicher und für die Weiterverbreitung nothwendiger Abschnitt des Choleraprocesses ausserhalb des menschlichen Körpers sich abspielt. Diese Annahme allein genügt, um die bekannten Fälle von zeitlicher und örtlicher Immunität zu erklären. In gleichem Maasse, wie für die Cholera, gilt dasselbe für den Typhus und das Gelbfieber, für welches letztere schon A. Hirsch und neuerdings die Berichte von Moreau Morris und Nott (Board of health of New-York. 1870/71) über eine derartige Epidemie in Brooklyn Beweise geliefert haben. Selbst Krankheiten, wie die Variola, welche so leicht direct übertragen werden, sind bei ihrem epidemischen Auftreten von äusseren Einflüssen abhängig, deren Wirksamkeit nur als ausserhalb des Organismus vor sich gehend gedacht werden kann. Ref. möchte den zur Erhärtung dieser Behauptung gegebenen Beispielen noch die Bemerkung hinzufügen, dass nach dem Uebergange der Bourbaki'schen Armee auf Schweizerboden, trotz der Importirung zahlreicher Blatternkeime, die ihrem Erlöschen nahe Blatterepidemie nicht wesentlich gesteigert wurde, während dieses in Deutschland in erheblichem Maasse stattgefunden hat nach dem Eintreffen von blatternkranken Gefangenen. Eine Differenz in der Durchseuchung beider Bevölkerungen ist schwer anzunehmen, würde eher für die deutsche Bevölkerung zuzugestehen sein; es ist daher, um mit P. zu sprechen, „die Thatsache von örtlicher Immunität von viel grösserer, fundamentaler Bedeutung, als die der zeitlichen Immunität".

Pettenkofer betont wiederholt die Nothwendigkeit genauer Analysirung der Bodenverhältnisse im weitesten Sinn, welche die Entwicklung der Cholerakeime begünstigen, und hofft namentlich, dass es bei den Schiffsepidemien möglich sein werde, der Wahrheit näher zu kommen. So sehr aber das Festhalten an dem einmal gewonnenen, wenn auch stellenweise schwankenden Boden empfohlen werden muss, erscheint es doch dem Schreiber dieser Zeilen zweifelhaft, ob auf diesem analytischen Wege das Ziel erreicht werden kann; denn selbst die einfachsten Fälle solcher eng umgrenzten Epidemien bieten gewöhnlich noch viel zu complicirte Verhältnisse dar, um das Wesentliche von dem Unwesentlichen zu unterscheiden. Auch hier dürfte der Weg der Synthese betreten werden müssen, um durch den Versuch die Bedingungen für die Entwicklung der Krankheitskeime festzustellen. Die Möglichkeit derartiger Versuchsmethoden ist schon durch die bekannten Versuche von Thiersch nachgewiesen; möge bei einem etwaigen neuen Einbruche der Cholera auch diese Aufgabe zur weiteren Ergründung ihrer Ursachen gefördert werden.

Kl.

VII.

Untersuchungen über Erysipel.

Von

Dr. J. Orth,
Privatdocenten u. Asistenten des path.-anatom. Instituts zu Bonn.

Im April 1872, während ich mit experimentellen Untersuchungen über die Einwirkung faulender und überhaupt bacterienhaltiger Flüssigkeiten auf Thiere beschäftigt war, erhielt ich ein Gefäss mit einer hellbernsteingelben, von weisslichen Wölkchen durchzogenen Flüssigkeit, welche sich bald unter Absetzung eines weissen lockern Bodensatzes fast vollständig klärte. In dem oberen fast klaren Theile fand sich eine grosse Menge meist zu kleineren und grösseren Ketten vereinigter, aber auch isolirt vorkommender, runder, nicht mit Eigenbewegung*) begabter Bacterien neben spärlichen Eiterkörperchen und einer Anzahl Epithelzellen, von welchen auch der weissliche Bodensatz gebildet wurde. Die grösste Mehrzahl derselben war mit ähnlichen Bacterien besetzt, wie sie auch in der Flüssigkeit vorhanden waren. Ich habe ein unter allen möglichen Vorsichtsmaassregeln hergestelltes mikroskopisches Präparat 3 Monate lang offen in einer feuchten Kammer liegen gehabt und konnte anfänglich eine stetige Vermehrung der Kugelbacterien constatiren, habe aber weder das Auftreten von Stäbchenbacterien, noch die Entwickelung der Mikrococcen zu höheren Pilzformen beobachten können. Die Vermehrung

*) Um Missverständnissen vorzubeugen, erkläre ich hiermit ein für allemal, dass ich unter Eigenbewegung der Bacterien jene eigenthümliche schlängelnde, schiessende Bewegung der stäbchenförmigen Fäulnissbacterien verstehe, dagegen unentschieden lasse, ob die bei den Kugelbacterien bemerkbaren zitternden oscillirenden Bewegungen von Molecularbewegungen verschieden sind oder nicht. Vergl. übrigens Kyber, Dorpater med. Zeitschrift 1872, Heft 2.

der Bacterien hörte nach einiger Zeit, als das Nährmaterial verbraucht war, auf. Da ich gerade die Uebersendung von Harn eines diphtheritischen Kindes erwartete, so hielt ich die in meiner Abwesenheit abgelieferte Flüssigkeit dafür und glaubte also in den ersten damit angestellten Experimenten Diphtheritis erwarten zu dürfen. Erst später erfuhr ich von dem damaligen Assistenzarzt an der chirurgischen Klinik, Herrn Dr. Cramer, der die Güte hatte, mir die fragliche Flüssigkeit zu übersenden, über ihre Herkunft Folgendes:

Die Flüssigkeit stammte von einem Kranken, welcher wegen des Recidivs eines früher exstirpirten Lippencarcinoms in die chirurgische Klinik aufgenommen und am 25. Oct. 1871 operirt worden war. Bei der Operation musste der grösste Theil der Wange und ein Stück Unterkiefer entfernt werden. Es zeigte sich nach einigen Monaten an den Rändern der Wunde wieder ein Recidiv, welches wegen einer gerade herrschenden Erysipel-Epidemie durch Aetzpasten zerstört wurde. Am 19. März 1872 bemerkte man eine Infiltration unterhalb des Kinnes und am folgenden Tage schon zeigte sich der Beginn eines Erysipels im Gesicht, welches bis zum 26. sich über den ganzen Kopf verbreitet hatte, in den nächsten Tagen aber wieder verschwand. Dafür trat am 28. März ein scheinbar spontanes intensives Erysipel am Unterschenkel auf, welches sich bald über das Knie nach oben erstreckte und zur Bildung von drei grossen Hautblasen führte. Am 3. April trat dann eine Schwellung des Kniegelenks hinzu, während das Erysipel verblasste, dann Schmerzhaftigkeit im Fussgelenk und bald musste man aus Abcessen auf eine Vereiterung des Kniegelenks mit schliesslichem Durchbruch der Kapsel schliessen. Der durch die gewaltige Eiterung bei dem ohnehin schon kachektischen Individuum hervorgerufene Marasmus führte dann endlich den Tod herbei. Die Section bestätigte die Diagnose, brachte aber sonst nichts Neues bei. Leider war es mir nicht möglich, eine eingehendere mikroskopische Untersuchung der Organe anzustellen; nur das wurde constatirt, dass der schmutzig graubraune Eiter eine Menge runder, bewegungsloser und stäbchenförmiger, sich lebhaft bewegender Bacterien enthielt.

Es war der Inhalt der grössten jener in den ersten Tagen des April aufgetretenen Hautblasen, welcher mir ganz frisch in einem vorher sorgfältig mit Alkohol gereinigten Reagenzgläschen übersandt worden war.

Die Folge des eingetretenen Missverständnisses war es, dass in den ersten Versuchen die Haut der Thiere nicht besonders beachtet worden war; aber selbst nachdem ich über die wahre Natur der

benutzten Flüssigkeit aufgeklärt war, sah ich sie nur als eine überhaupt bacterienhaltige Flüssigkeit an, ohne schon an eine specifische Wirkung zu denken. Erst im Verlaufe der Versuche überzeugte ich mich mehr und mehr von ihrer specifischen Wirksamkeit und führte genauer über die Hautveränderungen Protokoll. Ich führe diese scheinbar nebensächlichen Dinge hier an, weil ich sie für nöthig halte zur richtigen Beurtheilung der ersten Versuche, resp. der spärlichen Aufzeichnungen über Hautveränderungen, welche sich in den betreffenden Protokollen finden.

Meine Experimente hatten den Zweck, über die etwa vorhandenen causalen Beziehungen zwischen den sog. Bacterien und gewissen Erkrankungen der Menschen und der Thiere Thatsachen zu sammeln, und also im vorliegenden Falle zu untersuchen, welche Stellung den Bacterien, die ich in dem Inhalt der Erysipelblase gefunden hatte, bei der sich ergebenden krankmachenden Wirkung der Flüssigkeit zuzutheilen sei; ob durch ihre Anwesenheit in den bei den folgenden Versuchen auf ihre infectiösen Eigenschaften geprüften Stoffen deren Wirksamkeit bedingt werde. Es war also erstens zu untersuchen, ob alle Stoffe, welche sich specifisch wirksam zeigten, auch Bacterien enthielten, und wenn dieses der Fall war, so war zweitens der Nachweis zu erbringen, dass diese Bacterien nicht blos zufällig vorhanden waren und nur nebensächliche Vorkommnisse darstellten, sondern dass sie in dieser oder jener Weise in causalen Beziehungen zu der Infection stehen. Dieser letztere Nachweis war auf verschiedene Weise zu liefern. Man konnte die Bacterien isoliren und so direct auf ihre Wirkung untersuchen, wie es Zahn*) und Tiegel**) gethan haben, oder man konnte die Bacterien tödten und nun die Wirkung der Flüssigkeit vergleichen mit jener, in welcher die Bacterien nicht getödtet waren (Ravitsch***) oder endlich man konnte die Bacterien in einer künstlichen Nährflüssigkeit, die keine Eiweisssubstanzen enthielt, züchten und nun diese Flüssigkeit auf ihre infectiösen Eigenschaften hin untersuchen (Tiegel, Zahn, Mayrhofer.†) Die erste Methode habe ich nicht angewandt, weil mir die Instrumente dazu fehlten, besonders aber weil ich glaubte, durch Betreten der beiden anderen Wege eben so sichere Resultate erreichen zu können.

---

*) Zahn, Zur Lehre von der Entzündung und Eiterung, 1872.

**) Tiegel, Ueber die fiebererregende Eigenschaft des Microsporon sept. Inaugural-Diss. 1871.

***) Ravitsch, Zur Lehre von der putriden Infection etc. 1872.

†) Mayrhofer, Jahrb. d. Gesellschaft d. Aerzte in Wien. 1863, I.

Die einzelnen Versuche gruppiren sich demnach naturgemäss in folgende 3 Reihen:

I. Versuchsreihe.

Experimente über die Uebertragbarkeit des Erysipels überhaupt.

II. Versuchsreihe.

Experimente über die Wirkung künstlich gezüchteter Bacterien des Erysipels.

III. Versuchsreihe.

Experimente über die Wirkung bacterienhaltiger specifisch wirkender Flüssigkeiten nach Tödtung der Bacterien.

Bevor ich jedoch zur Mittheilung meiner Versuchsprotokolle und der daran sich knüpfenden Betrachtungen übergehe, habe ich zuerst einige allgemeine Bemerkungen über die bei den Experimenten innegehaltene Methode vorauszuschicken.

Als Versuchsobjecte benützte ich vorzugsweise Kaninchen, weil mir dieselben stets in genügender Menge zu Gebote standen; zuweilen auch Meerschweinchen: diese jedoch, weil sie weniger prompt auf die Infection reagirten, nur ausnahmsweise. Die grosse Mehrzahl der anderen Autoren, welche sich mit der experimentellen Untersuchung ähnlicher Fragen beschäftigt haben — und ihre Zahl ist nicht gering — bedienten sich der Hunde, einmal, weil dieselben weniger leicht zu Grunde gehen und ein constanteres Verhalten der Körpertemperatur darbieten, als dieses gerade bei Kaninchen der Fall ist, dann aber auch, weil die Hunde als Omnivoren dem Menschen näher stehen, als die ausschliesslich herbivoren Kaninchen und dadurch eher eine Uebertragung der bei ihnen gefundenen Thatsachen auf den Menschen gestatten. Aber abgesehen davon, dass es für mich geradezu unmöglich war, die hinreichende Zahl von Hunden für meine Untersuchungen aufzutreiben, glaubte ich mich auch deshalb mit Kaninchen begnügen zu können, weil es mir weniger auf die allgemeinen Krankheitssymptome ankam und weil gleich die ersten Versuche ein so prägnantes Resultat boten, dass ich erst recht keine Veranlassung fand, mich nach anderen Versuchsthieren umzusehen.

Ueber die Infectionsflüssigkeiten allgemeine Angaben zu machen, halte ich nicht für nöthig, man wird sich darüber am besten aus den Experimenten selbst orientiren können. Nur die eine Bemerkung will ich noch vorausschicken, dass ich bei keinem Versuche versäumt habe, die Temperatur der Thiere meistens zweimal täglich zu messen. Ich benutzte zu diesen Messungen, die stets in ano vorgenommen

wurden, direkt von **Geissler** bezogene lange feine Thermometer, die 5—6 Ctm. weit in den Mastdarm eingeschoben wurden. Bei einigen Versuchen wurden die Messungen continuirlich während einer oder mehreren Stunden vorgenommen, meistens aber liess ich das Thermometer nur so lange liegen, bis die Temperatur während mehrerer Minuten unverändert geblieben war.

I. Versuchsreihe.

1. Versuch. Mittelgrosses schwarzes Kaninchen.

Datum	Zeit	Temp.	Bemerkungen
2. April	5 U. 15 M.	38,5	
	8 - — -		Subcutane Injection am Rücken von 1 Cctm. frischem' Inhalt der erwähnten Erysipel-Blase. Enthält eine grosse Menge Kugelbacterien.
	8 U. 45 M.	39,2	
	11 - 30 -	39,7	
3. -	7 - — -	39,7	
	6 - — -	40,3	
4. -	7 - — -	40,3	nicht mehr so munter.
	6 - — -	40,9	
5. -	7 - — -	39,7	
9. -	7 - — -	40,4	abgemagert; man fühlt in der Nähe der Injectionsstelle Abscesse.
	6 - — -	40,1	
10.	7 - — -	39,7	sehr matt und abgemagert, man fühlt im Rücken und bis weit über die vordere Bauchfläche subcutane Abscesse. An einer etwas stärker prominirenden Stelle wird ein Einschnitt gemacht, aus dem sich nur wenige Brocken käsigen Eiters, aber eine grössere Menge Blut entleert. Die Masse enthielt eine grosse Menge bewegungsloser Bacterien.
10. April	6 U. — M.	40,8	
11. -	7 - — -	38,6	sehr matt.
	6 - — -	37,7	
12. -	12 - — -	35,8	
13. -	Morgens todt gefunden.		

Bei der Section fanden sich bedeutende Mengen käsigen Eiters unter der Rücken- und Bauchhaut, in den inneren Organen aber nirgends etwas Auffallendes.

Resultat. Leider war in Folge eines Missverständnisses versäumt worden, die Haut genau zu controlliren; der Versuch kann also nur beweisen, dass die Erysipel-Flüssigkeit entzündungs- und fiebererregend wirkte und zwar schon in der relativ geringen Dosis von 1 Cctm. Die Temperatur begann von dem Momente der Einspritzung an sich langsam zu heben und erreichte nach zweimal 24 Stunden ihr Maximum (Differenz 2,4); dann hielt sie sich auf mittlerer Fieberhöhe, um in den letzten zwei Tagen stetig zu sinken bis weit unter die Norm. Local wurde eine bedeutende Eiterung und Entzündung erregt, in deren Producten grosse Mengen von Bacterien sich fanden.

Die am 10. April aus dem Einschnitt entleerte Masse (Blut und Eiter), in welcher sich, wie bemerkt, grosse Mengen von runden bewegungslosen Bacterien befanden, wurde einem anderen Kaninchen injicirt und erregte bei demselben dieselben Erscheinungen; da aber auch bei ihm die Haut nicht speciell beobachtet worden war, so will ich diesen **2. Versuch** nicht in extenso anführen. Am 24. April wurde dem Thiere ein Abcess gespalten, aus dem sich ein dicker käsiger Eiter entleerte, der eine grosse Menge runder Bacterien und kleine Ketten derselben enthielt, daneben aber auch zarte sehr lange Stäbchen von etwa derselben Dicke wie die Bacterien, aber etwas weniger glänzend; Eigenbewegungen konnten auch an ihnen nicht wahrgenommen werden. Dieser Eiter wurde benutzt zu dem

3. Versuch. Mittelgrosses graues Kaninchen.

22. April	12 U. 15 M.	39,7	
	12 - 30 -		Subcutane Injection am Rücken von 1 Cctm. Eiter von dem vorigen Versuchsthier mit 1% Kochsalzlösung angerührt. Enthält Bacterien.
	12 - 45 -	39,7	
	1 - — -	39,6	
	4 - — -	40,4	
	5 - 30 -	41,0	
	7 - — -	41,5	das Thier ist traurig.
23. April	10 - — -	40,5	
	7 - 30 -	40,4	magert ab.
24. -	8 - — -	40,3	
	8 - — -	40,8	
25. -	M. 40,2. Ab.	40,3	sehr abgemagert, in der Nähe der Injectionsstelle Abscesse.
26. -	M. 41,0		
27. -	M. 39,8 sehr matt.		

29. April M. 40,5. An der linken Schulter (Einspritzungsstelle) subcutane Abscesse. Auf der linken Bauchseite etwa 1 Ctm. von der Mittellinie entfernt befindet sich eine 3 Ctm. lange, 1 Ctm. breite Blase, über der die Haut gespannt und weiss verfärbt ist. Bei der Eröffnung entleerten sich etwa 2,5 Grm. einer getrübten, gelblichen, eigenthümlich riechenden Flüssigkeit von alkalischer Reaction, in der sich ausser spärlichen weissen Zellen grosse Mengen runder bis ovaler bewegungsloser Bacterien befinden. Nach Entfernung der Haare zeigt sich eine sehr intensive Röthe über die ganze linke Bauchhaut verbreitet; etwas nach aussen und unten von der ersten Blase befindet sich eine zweite kleinere, bohnengrosse, von demselben Aussehen. Die Röthe der Haut setzt sich auf den linken Oberschenkel, auf die Brust, wo sie am intensivsten ist, und auf den linken Vorderfuss fort. Die rechte Brust ist ebenfalls bis zur Mammillarlinie geröthet, der Hals nicht. Der Abscess an der Injectionsstelle ist von nicht gerötheter Haut bedeckt. Der Grund der eröffneten Blase sieht gelb, nekrotisch aus; in der Umgegend sind subcutane Abscesse zu fühlen.

29. April Ab. 40,4

30. - M. 40,1 Ab. 40,4

1. Mai M. 39,6 die Röthe der Haut ist am Bauche etwas über die Mittellinie herübergegangen, an der Brust abgeblasst.

2. - M. 39,7 An den Stellen, wo die Röthe zuerst bemerkt wurde, ist jetzt ein gelber Ton vorherrschend, die darunter liegenden Abscesse werden immer dicker.

Ab. 40,8

3. - M. 40,1

4. - M. 39,5 Um die eröffnete Blase ist die Haut immer noch hochroth gefärbt; das Thier bewegt den linken Hinterfuss nicht mehr, ist enorm abgemagert, frisst aber immer noch ziemlich gut.

7. - Nachmittags sterbend; wird durch Stich in die Medulla oblongata getödtet.

Section sofort.

Auf der linken Bauchseite ungefähr in der Mitte zwischen Symphyse und Schwertfortsatz befindet sich ein Geschwür, 2 Ctm. lang, 1 Ctm. breit, mit trockenem, glattem, gelbem, käsigem Grunde, sinuösen Rändern, von einer schmalen röthlichen Zone umgeben; darunter und von da aus weit nach oben zum linken Vorderfuss und nach hinten zum linken Hinterfuss sich erstreckend sehr grosse subcutane Abscesse. Rechts von der Symphyse in der hypogastrischen Gegend das subcutane Bindegewebe ödematös (blutig serös) mit einigen geschwollenen Lymphdrüsen; die zunächst darunter liegenden Muskeln von vielen punktirten Hämorrhagien durchsetzt. Das Oedem zeigt grosse Mengen Bacterien, theils rundliche isolirte, in Doppelformen oder in Ketten mit deutlich getrennten runden Gliedern, theils kurze Stäbchen, den Ketten ganz ähnlich, nur dass eine Zusammensetzung aus Kugeln nicht mehr zu erkennen; alle Formen sind ohne selbstständige Bewegung. Dieselben Formen finden sich auch in den inneren sehr serumreichen Partien der Abscesse, deren Ränder von dicht zusammenliegenden zerfallenden Eiterkörperchen gebildet werden. Im Blute nur sehr vereinzelte runde bacterienähnliche Körperchen.

Am Darm nichts Auffallendes; Milz nicht vergrössert, blass; Leber blass, mit Psorospermien; Nieren blass, in der Corticalis fettig. Lungen und Herz gesund. Harn hellgelb, getrübt, reagirt stark alkalisch, ohne Eiweiss.

Die Cutis und das subcutane Bindegewebe sind an den gerötheten Stellen mit farblosen Zellen durchsetzt, zwischen denen man Züge und Haufen von runden Bacterien findet.

Resultat. Die Temperatur beginnt bald nach der Injection zu steigen und erreicht nach 7½ Stunden ihre höchste Höhe mit 41,5 (1,8 Differenz); dann folgt mehrere Tage lang mässiges Fieber, das gegen das Ende wieder einer fast normalen Temperatur Platz macht. Locale Entzündung an der Einspritzungsstelle wie früher. Am interessantesten ist die entfernt von der Impfstelle auftretende Entzündung der Haut, welche mit starker Röthung derselben und sogar Blasenbildung einhergeht und welche allmälig weiter wandert. Wenn man auch vielleicht wegen der zugleich vorhandenen subcutanen Abscesse nicht von einer reinen erysipelatösen Entzündung der Haut reden darf, so ist die Affection doch sicher sehr nahe mit Erysipel verwandt, um so mehr, als auch die mikroskopische Untersuchung den Befunden bei Erysipel des Menschen entspricht. Am wichtigsten für uns ist der Befund von Bacterien, sowohl in Oedem und Eiter, als auch in der infiltrirten Cutis, während sie im Blut nicht in abnorm grosser Menge vorhanden waren.

4. Versuch. Mittelgrosses schwarzes Kaninchen.

Datum	Zeit	Temp.	Bemerkungen
22. April	12 U. 45 M.	39,5	
- -	12 - 50 -		Subcutane Injection am Rücken von 1 Cctm. derselben Flüssigkeit wie im vorigen Versuch.
22. April	1 - — -	39,6	
- -	4 - — -	39,9	
- -	5 - 25 -	40,5	
- -	7 - — -	40,5	— 1 Ctcm. 1% Chin. mur. subcutan.
23. -	10 - — -	40,6	- - - -
- -	7 - — -	40,6	
24. -	8 - 30 -	39,6	2 - - - -
- -	8 - — -	40,0	2 - - - -
25. -	10 - — -	40,2	
- -	7 - — -	39,9	2 - - - -
26. - M.	9 - — -	39,9	2 - - ist sehr matt.
27. - M.	8 - 30 -	38,5	2 - athmet stossweise, Diarrhöe.
28. - Morgens todt gefunden.			

Section am 29. April 12 Uhr.

Die Haut des Bauches, der Brust und des rechten Vorderfusses ist intensiv geröthet; die Haut der übrigen Körpertheile schon durch Fäulniss grünlich gefärbt. Das subcutane Bindegewebe enthält an den gerötheten Stellen grosse Mengen röthlich gefärbter, alkalisch reagirender Flüssigkeit; Blasenbildung nicht vorhanden. In den tieferen Schichten sitzen gelbe käsige Massen, doch sind dieselben auch an solchen Stellen vorhanden, z. B. an der linken Seitengegend bis nach dem Rücken hin, wo keine Röthe der Haut zu bemerken ist, und fehlen dagegen an einigen Stellen, wo Röthe vorhanden ist.

Das mediastinale Bindegewebe ebenfalls mit röthlichem Oedem gefüllt. An den Lungen einige subpleurale Ekchymosen, keine Herderkrankungen. Leber enthält einige Psorospermien, der untere Zipfel des äusseren linken Lappens ist an seiner ganzen vorderen Fläche durch ein dünnes, gelbliches Exsudat mit der oberen Magenwand verlöthet. Der Fundus des Magens ist auf ähnliche Weise mit der Bauchwand und dem Zwerchfell verbunden. Das Exsudat setzt sich dann noch abwärts an der Seite der Wirbelsäule bis über die Niere hinaus fort. Alle diese Entzündungsherde sind durch die Bauch- resp. Rückenmuskeln von den subcutanen Abscessen getrennt.

Der Belag der Leber und des Magens sowie die Abscesse um die Niere enthalten Bacterien von der bekannten runden Form, welche auch stellenweise in das Bindegewebe der Kapsel der genannten

Organe eingedrungen sind. Die Cutis, besonders aber das subcutane Bindegewebe bis an die Hautmuskelschicht sind an den afficirten Stellen mit weissen Blutkörperchen vollgepfropft, an vielen Stellen, besonders aber in den tieferen Schichten, findet man Haufen und Züge von rundlichen Bacterien.

Resultat. Fieber, das seine höchste Höhe nach 24 Stunden mit 40,6 (1,1 Differenz) erreicht, einige Tage lang in mässiger Intensität fortdauert, vor dem Tode aber schwindet und einer abnorm niederen Temperatur Platz macht. Ob die geringen Chinindosen einen Einfluss auf die Höhe der Temperatur hatten, lässt sich wohl schwer sicher constatiren, jedenfalls bleibt die Temperatur niedriger als im vorigen Versuch; locale Entzündung mit Bacterien im Eiter; Hautröthe mit Zellinfiltration und Bacterien in Cutis und subcutanem Bindegewebe. —

5. Versuch. Mittelgrosses rothes Kaninchen.

Am 9. April zu einem Versuch mit gefaultem Blätter-Infus benutzt; seit 11. April wieder normal temperirt. T. schwankt zwischen 39,5 und 39,9.

22. April	12 U.	45 M.	39,8	
	12 -	50 -		Subcutane Injection am Rücken von 1 Ccm. derselben Flüssigkeit, wie in beiden vorigen Versuchen.
	1 -	— -	39,8	
	4 -	— -	41,2	
	5 -	30 -	41,4	
	7 -	— -	41,1	— 1 Cctm. 1% Carbolsäure subcutan.
23. April	10 -	— -	40,2	1 - - - -
	7 -	15 -	40,0	1 - - - -
24. -	8 -	30 -	40,3	1 - 2% - -
	8 -	— -	40,7	1 - - - -
25. -	11 -	— -	40,1	
	7 -	— -	40,8	1 - 5% - - -
26. -	9 -	— -	40,9	keine Injection, sehr matt.
27. -	8 -	30 -	40,9	1 Ccm. 2% Carbolsäure subcutan.
29. -	10 -	— -	40,4	Auf der ganzen linken Rückenseite und Bauchseite fühlt man subcutane Abscesse, daselbst ist auch die Haut stark geröthet. Auf dem Rücken auffallende Epidermisabschuppung.

30. April sehr matt; kann kaum noch sitzen.

1. Mai todt.

Section um 12 Uhr.

Die Brust, besonders auf der linken Seite und nach dem linken Vorderfuss hin, ebenso die linke Bauchseite geröthet, zum Theil dunkelblauroth; sonst ist die Haut schon grünlich. Beim Einschneiden an den rothen Stellen entleert sich eine röthliche Flüssigkeit an verschiedenen Stellen in verschiedener Menge; die Flüssigkeit enthält neben Blut- und stark granulirten Eiterkörperchen grosse Mengen Bacterien von der bekannten Art. Das Unterhautzellgewebe ist ödematös, sehr hyperämisch, enthält in den tieferen Schichten Abscesse; doch stimmen Hautröthe und Abscesse nicht überall überein.

Lunge links mehr wie rechts mit Ekchymosen besetzt; Herz enthält geronnenes Blut, in dem keine grössere Menge von Bacterien zu entdecken ist. Leber ziemlich blutreich, Milz normal. Die Därme durch strangförmige, leicht reissende Adhäsionen verklebt. Nieren normal.

Grosse Abscesse auf der linken Bauch- und Rückenseite mit ungeheuren Mengen von Bacterien (Ketten und feinen Stäbchen).

An den gerötheten Hautstellen ist sowohl Cutis wie Unterhautbindegewebe und oberste Muskelschicht mit jungen Zellen dicht infiltrirt; daneben an verschiedenen Stellen verschiedene Mengen Bacterien, vorzugsweise wieder in den tieferen Schichten. Auch in den nicht mehr gerötheten Hautpartien dieselben Befunde.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe hat nichts Erwähnenswerthes ergeben.

Resultat. Fieber bald nach der Injection beginnend und in 5 Stunden sein Fastigium mit 41,4 (1,6° Differenz) erreichend (auch wieder bedeutend höher als in dem mit Chinin behandelten vorigen Falle), dann bis zum Tode auf mässiger Höhe verharrend. Weitverbreitete eiterige Entzündung des subcutanen Bindegewebes; Röthung der Haut mit Zelleninfiltration und Bacterien; nicht an die Anwesenheit subcutaner Abscese geknüpft. Im Blute keine grössere Menge Bacterien.

6. Versuch. Starkes erwachsenes männliches Kaninchen.

29. Mai	9 U. 45 Min.	10 U. 35 Min.	39,3
			Injection am linken Rücken von 2 Cctm. seit 2. April aufgehobenem Inhalt der Erysipelblase vom Menschen. Die Flüssigkeit enthält grosse Mengen von theils Kugelbacterien zu grösseren oder kleineren Ketten vereinigt, ohne Eigenbewegung, theils und zwar vorzugsweise Stäbchenbacterien von verschiedener Länge mit lebhafter

Eigenbewegung. Die kleineren Formen sind häufiger; grössere als der Durchmesser der rothen Blutkörperchen nicht da. Endlich sind noch gut conservirte Epithelzellen vorhanden, theilweise mit Bacterien besetzt.

3 U. 45 M. 40,2
6 - — - 40,5

30. Mai 8 - — - 40,3 sehr traurig; noch eine Injection von 1 Ccm. an derselben Stelle.

10 - — - 40,6
6 - — - 40,7

31. Mai 9 - — - 39,6
6 - — - 40,4

1. Juni 8 - — - 40,4

2. Juni 9 - 45 - 40,6 Auf der linken Bauchseite befindet sich eine 8 Ctm. lange 3 Ctm. breite röthlich durch die Haare durchschimmernde Stelle. Man fühlt hier subcutane Abscesse. Nach Entfernung der Haare erkennt man gelbliche Massen durch die Haut schimmern, unterbrochen von kleineren und grösseren, verschieden dicht stehenden rothen Punkten, die Stelle ist schmerzhaft.

Frisch dem Ohre entnommenes Blut zeigt keine Vermehrung der weissen Blutkörperchen; keine grössere Menge Bacterien. Aus einem kleinen Hautschnitte an der gerötheten Stelle entleert sich nur wenig Blut mit vielem Serum gemischt, welches eine grössere Menge runder, zum Theil biscuitförmiger, bewegungsloser Bacterien enthält.

2. Juni 7 U. — M. 40,4 Die Röthe hat seitlich etwas abgenommen, um die kleine Stichwunde ist sie noch am stärksten.

3. Juni 9 U. 15 M. 39,6 R. 46, unregelmässig, schauert zuweilen zusammen.

Die Röthe an der ersten Stelle fast verschwunden, dagegen auf der oberen Seite nach der Brust zu weitergewandert, woselbst man noch keine Infiltration der Haut oder des Unterhautbindegewebes fühlt.

6 U. 30 M. 41,1 ist sehr abgemagert und matt bei fortwährend gutem Appetit. Die zuerst erwähnte

Stelle sieht ganz gelb aus, nach oben zu ist die Röthe noch vorhanden.

4. Juni 9 U. 20 M. 41,0 Kann das linke Hinterbein nicht gut bewegen wegen eines grossen Abscesses an seiner inneren Seite. Koth fest, rund.

Das Thier wird getödtet.

Section sofort.

Die Untersuchung des frischen Blutes ergiebt nichts Abnormes. In dem subcutanen Oedem grosse Menge Bacterien, theils runde theils längliche, meist nicht den Durchmesser eines rothen Blutkörperchens erreichend, ohne Eigenbewegung.

An der äusseren Seite des linken Ober- und Unterschenkels befinden sich in einer fleckweise gerötheten Stelle einige ganz dunkelrothe, wie hämorrhagische Flecke; in der Nähe des Fussgelenkes bemerkt man eine $2^1/_2$ Ctm. lange 2 Mm. breite Stelle, an der die Haut gelblich aussieht, umgeben von hochrothen Rändern; das Aussehen erinnerte sehr an die im 3. Versuche beobachteten Blasen, doch entleerte sich beim Einschnitt keine grössere Menge Serum. Den verfärbten Stellen der Haut entsprechend findet sich bedeutendes Oedem und weissliche Trübung des Unterhautbindegewebes; erst in den tieferen Schichten folgen gelbe eiterartige Massen, besonders zwischen den Muskeln; aber es sind nicht die sonst beobachteten grossen Käsehaufen, sondern mehr dünne, saniöse Eitermassen, die leicht ausfliessen oder sich ausdrücken lassen. Es wird auf diese Weise ein Uhrgläschen voll entleert. Die Masse coagulirte bald zu einer dünnen Gallerte. Auch das der Vena cava entnommene Blut coagulirte schnell, es zeigt nichts Abnormes. Der Eiter dagegen enthält sehr körnig aussehende Eiterkörperchen und viele Bacterien der bekannten Art.

Die Abscesse setzen sich bis gegen das linke Schulterblatt hin fort; die daneben liegenden Muskeln zeigen viele punktförmige Hämorrhagien. Leber, Niere, Milz blass (das Thier hatte sich verblutet), sonst normal. Ebenso Darm und Gehirn.

Die Haut an den gerötheten Stellen in Cutis und subcutanem Bindegewebe verschieden dicht mit jungen Zellen durchsetzt; Bacterien nicht überall, aber doch an vielen Stellen vorhanden. Aehnliche Befunde an den anderen, früher gerötheten Hautpartien. Fettige Degeneration der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, Leberzellen sehr körnig.

Resultat. Auch der gefaulte Erysipelblasen-Inhalt hat, wenn auch eine Abschwächung der Wirkung überhaupt vorhanden zu sein scheint,

doch noch specifische Wirkung, denn er erzeugt Hautröthe und Infiltration mit jungen Zellen und Bacterien. Das Fieber ist nicht sehr bedeutend; es erreicht, sogleich nach der Injection beginnend, nach 7 Stunden die Höhe von 40,5 (1,2 Differenz) und nach 19 Stunden, nachdem noch eine Injection gemacht worden war, 40,7 (1,4 Differenz), hält sich dann auf dieser Höhe, erreicht am 5. Tage sogar 41,1 (1,8 Differenz) auf welcher Höhe es sich auch am nächsten Tage noch befindet. Locale Entzündung, wie bei den früheren Versuchen, nur ist der gebildete Eiter mehr flüssiger Natur und stärkeres Oedem des subcutanen Bindegewebes vorhanden. Das Blut enthält keine Bacterien, welche sich dagegen in dem Oedem in grosser Menge finden.

7. Versuch. Grosses männliches Kaninchen.

4. Juni	4 U. 45 M.	40,1	
	5 - 10 -		Injection an der linken Rückenseite von 2 Cctm. Eiter von dem vorigen Versuchsthiere; derselbe enthält viele Bacterien.
	6 - 10 -	40,1	
	7 - 5 -	40,5	
	9 - 20 -	40,8	
5. Juni	9 - 15 -	39,7	Die Haut der ganzen linken Seite in der Nähe der Injectionsstelle erscheint geröthet.
	6 - 30 -	40,1	Das Thier bewegt den linken Hinterfuss nicht. Die Haut des Bauches ist fast vom Brustbein an bis zum Anus und an der inneren Seite des linken Oberschenkels, die Mittellinie des Bauches nur um 1 Ctm. überschreitend, dunkelblauroth gefärbt; die Stellen sind schmerzhaft, heiss; an den Rändern der Herde endet die dunkle Färbung mit scharfen Grenzen, aber eine abnorme hellere Röthung ist auch noch an der nächsten Umgebung zu bemerken. Auch in den mittleren Partien der afficirten Stellen hat die dunkle Röthe schon wieder einer helleren Platz gemacht. Das den Ohrgefässen entnommene Blut zeigt nichts Abnormes.
6. Juni	9 U. — M.	38,8	sehr matt; sitzt mit halbgeschlossenen Augen. Die Röthe am Bauche ist jetzt

fast 3 Cctm. über die Mittellinie nach rechts hinübergegangen, das subcutane Bindegewebe ist mit Serum reichlich infiltrirt, so dass die Haut schwappt, die gestern morgen schon geröthete Partie in der Nähe der Injectionsstelle ist jetzt dunkelroth gefärbt, und eine neue dunkelrothe bis schwarze Färbung ist an der äusseren Seite des linken Oberschenkels aufgetreten, welche fast bis zur Wirbelsäule reicht. Ueberall ist das unterliegende Bindegewebe ödematös geschwellt; das Oedem lässt sich leicht wegdrücken. Abscesse sind nirgends zu fühlen.

Blut aus dem Ohr zeigt nichts Abnormes. Aus einem kleinen Einschnitte in die geröthete Haut entleert sich mit Leichtigkeit eine röthliche Flüssigkeit, in welcher neben rothen Blutkörperchen eine enorme Menge Bacterien vorhanden sind, die theils rundliche theils längliche (bis zum Durchmesser eines rothen Blutkörperchens) Gestalt haben, und keine Eigenbewegung besitzen.

6. Juni 5 U. 30 M. 35,6 Die Hautröthe ist am Bauche nach oben und nach rechts weiter gegangen, mit ihr das Oedem des Unterhautbindegewebes. Die dunkelrothe Färbung ist an den ersten Stellen ins Grüne übergegangen, wie bei beginnender Verwesung. Aus der kleinen Wunde am Bauche ist noch eine Menge Oedemflüssigkeit ausgelaufen; das Thier verbreitet einen unangenehmen Verwesungsgeruch. Es frisst nichts mehr, ist enorm abgemagert.

7. Juni. Morgens todt gefunden.

Section um 10 Uhr.

Der ganze Bauch bis weit über die Brust, den linken Hinterschenkel bis nach der Wirbelsäule zu, die ganze linke Seite, der linke Hodensack sind roth, schwarzroth oder (in den mittleren Partien) grünlich gefärbt. Die Umgebung der kleinen Wunde in der

Bauchhaut ist mit Oedemflüssigkeit besudelt, die Leiche verbreitet einen penetranten Geruch. Milz klein, blauroth, Nieren, Leber ebenfalls blutreich. Das Blut zeigt nichts Abnormes.

Entsprechend der Röthe der Cutis ist das Unterhautbindegewebe mit einer röthlichen Flüssigkeit angefüllt; die anstossenden Muskeln ebenfalls serös durchtränkt, zum Theil mit punktirten Hämorrhagien durchsetzt. Das Serum lässt sich in grösserer Menge aus dem Bindegewebe und den Muskeln ausdrücken; es enthält eine enorme Menge Bacterien, theils runde (isolirt und zu Ketten vereinigt) theils längliche, sämmtlich ohne Eigenbewegung. Nirgendwo ist auch nur die Andeutung von Abscessen vorhanden.

An den gerötheten Hautstellen ist nur geringe Infiltration mit jungen Zellen vorhanden, dagegen reichliche Mengen von Bacterien, die oft in grossen Haufen zusammensitzen. Auch in der obersten Muskelschicht findet man Bacterien in verschiedener Menge. Desgleichen finden sich die Parasiten in den schon wieder abgeblassten Hautpartien. Die mikroskopische Untersuchung der Organe ergiebt nichts Bemerkenswerthes.

Resultat. Am wichtigsten scheint mir in diesem Versuch das vollständige Fehlen der Abscesse zu sein, bei der so weiten Verbreitung der Hautröthe und des subcutanen Oedems. Nehmen wir hinzu, dass die Röthe von den zuerst ergriffenen Stellen allmälig weiter gekrochen ist, während jene abblassten und dass wenigstens der Beginn einer Zellinfiltration vorhanden war, so darf man wohl mit Recht, selbst im Sinne Volkmanns*), von einem Erysipel reden. Beachtenswerth ist ferner die schnell eintretende grüne, fast gangränöse Färbung der früher gerötheten Hautstellen. Die Menge der injicirten Flüssigkeit ist doppelt so gross, als sie, mit Ausnahme des vorigen Versuches, seither angewandt wurde und die Wirkung ist dem entsprechend so rapide, dass schon nach 48 Stunden das Thier im Verenden liegt. Die Temperatur war schon bei Beginn des Versuches sehr hoch und stieg in 4 Stunden nur um 0,7 auf 40,8, schon am nächsten Tage hält sie sich an der obersten Grenze des Normalen, um am dritten Tage bedeutend unter die Norm zu sinken. Im Blute nichts Abnormes, im Oedem grosse Mengen Bacterien.

8. Versuch. Erwachsenes graues Kaninchen.

11. Juni	10 U. — M. 39,8	
	10 - 30 - 39,6	Injection an der linken Rückenseite von 1 Cctm. subcutanem Oedem vom vorigen

*) Volkmann, Pitha und Billroth, Hdb. d. Chirurgie I, 2 pag. 128 ff.

			Versuche. Die Flüssigkeit, schmutzig roth, riecht schon sehr faulig und enthält eine enorme Menge Bacterien, theils runde, theils kurze stäbchenartige. Bald nach der Injection fängt das Thier kläglich an zu schreien, was sich in der nächsten Viertelstunde noch einigemal wiederholt.
	11 U. 30 M.	39,6	frisst
	4 - — -	40,2	die Bauchhaut leicht geröthet, etwas geschwollen.
12. Juni	8 - — -	40,0	Mitten auf dem Bauche in der Ausdehnung eines Handtellers eine geschwollene ödematöse Stelle, im Allgemeinen hellroth gefärbt, an einigen kleineren Punkten aber dunkelroth, fast hämorrhagisch. Eine ähnliche kleinere Stelle, die fast durchgehends dunkelroth gefärbt ist, befindet sich an der rechten Hinterbacke, von wo sie auf den rechten Hodensack übergeht, der prall gespannt ist und dessen Bedeckung ebenfalls dunkelrothe Färbung zeigt. Aus einem kleinen, beim Abschneiden der Haare zufällig entstandenen Hautschnitte entleert sich röthlich gefärbte seröse Flüssigkeit, welche eine ungeheure Menge Bacterien von den bekannten Formen enthält.
	12 U. 30 M.	40,2	Das Oedem der Haut ist noch bedeutender geworden, es lässt sich leicht wegdrücken.
	5 U. 30 M.	40,6	Bewegt das rechte Hinterbein nicht ganz frei
13. Juni	9 - — -	39,65	das Thier ist sehr matt, athmet mühsam; die Umgebung des Afters ist mit Koth beschmutzt. Die Hautröthe hat sich weiter verbreitet. An den zuerst ergriffenen Stellen hängt die Haut wie ein Sack herunter. Das Thier wird durch Stich in den 4. Ventrikel getödtet.

Section um 12 Uhr.

In dem frisch untersuchten Blute sind sehr vereinzelte runde den Bacterien ähnliche Körperchen zu sehen, wie sie jedoch auch in dem Blute eines nicht inficirten Thieres gefunden wurden; es coagulirt gut.

Das subcutane Oedem, welches durch Einschnitt und Ausdrücken in grosser Menge gewonnen wurde, enthält in ungeheuren Mengen dieselben Bacterienformen, welche auch in den früheren Versuchen gesehen wurden.

Die Hautröthe hat sich nach oben bis zur Mitte des Sternum verbreitet, wo sich eine 10 Sgr. grosse, dunkelroth gefärbte Stelle befindet; desgleichen nach unten und von der rechten Hinterbacke aus nach dem rechten Oberschenkel. Das subcutane Bindegewebe enthält eine röthliche Flüssigkeit, keine Abscesse. Die oberflächlichen Muskeln ödematös und mit kleinen Hämorrhagien durchsetzt. Lunge besonders an den Rändern mit kleinen Ekchymosen besetzt. Leber, Milz blass, desgleichen beide Nieren in der Corticalis.

Im rechten Hodensack Oedem: Magen am Fundus etwas hyperämisch, mit Futter prall gefüllt, Darm nirgendwo hyperämisch, enthält keine geballten Fäces. — Zunächst der Injectionsstelle sind einige wenig flach ausgebreitete eiterähnliche Massen, aber keine richtigen Abscesse.

Gehirn und seine Häute normal.

In den gerötheten Hautpartien Zellinfiltration und Bacterien in grossen Mengen. In den Organen ergibt die mikroskopische Untersuchung nichts Auffallendes.

Resultat. Wiederum keine erheblichen Abscesse, dagegen über weite Strecken verbreitete Hautröthe mit Infiltration und Bacterien. Im Blute keine abnorm grossen Mengen von Bacterien; im Oedem eine sehr grosse Anzahl derselben. Die Temperatur steigt in 5 1/2 Std. um 0,6 auf 40,2 und erreicht erst am nächsten Tage ihr Fastigium mit 40,6 (1,0 Differenz). Wirkung bedeutend trotz geringer Menge (1 Grm.) und beginnender Fäulniss der Flüssigkeit.

9. Versuch. Erwachsenes weibliches Meerschweinchen.

13. Juni	10 U. 45 M.	40,0	Injection hinter dem rechten Ohre von 1 Cctm. frischem subcutanen Oedem vom vorigen Versuch. Flüssigkeit reagirt alkalisch, enthält viele Bacterien ohne Eigenbewegung. Gleich nach der Injection klagt das Thier.
	5 U. 30 M.	40,6	Die Haut der rechten Halsseite fühlt sich etwas gespannt an und beginnt sich zu röthen.

14. Juni 10 U. 15 M. 40,8 Der Hals rechterseits bis über den Unterkiefer, ferner die rechte Seite der Brust, des Bauches und der rechte Oberschenkel an der Innenseite sind grünlichgrau gefärbt, geschwollen (ödematös), die Ränder der verfärbten Stellen in grösserer oder geringerer Ausdehnung geröthet, stellenweise dunkelroth; das Thier schreit, wenn man es an den bezeichneten Stellen anfasst; es ist matt.

6 U. — M. 39,7 athmet schwer. Die Röthe der Haut rückt weiter nach links zu; der Bauch ist schon ganz davon eingenommen; doch bleibt immer nur eine schmälere oder breitere Randzone geröthet, an den älteren Stellen herrscht eine grünliche Färbung vor. Im Blute aus dem Ohre keine grössere Menge Bacterien.

15. Juni sterbend; wird Mittags getödtet.

Section um 5 Uhr.

Die Bauchhaut ist in ihrer ganzen Ausdehnung ödematös; die Ränder der geschwollenen Stellen in verschieden grosser Ausdehnung geröthet; besonders am rechten Vorderbein ist eine grössere dunkelroth gefärbte Stelle; desgleichen am linken Hinterbein. Das ganze subcutane Bindegewebe von röthlichem Oedem sulzig infiltrirt, das Bindegewebe sowie die ebenfalls ödematösen oberflächlichen Muskeln brüchig; in der rechten Axilla grosse geschwollene Lymphdrüsen.

In den Eingeweiden nichts Abnormes zu bemerken. In dem Oedem sind die bekannten Bacterienformen, aber auch grössere sg. Vibrionen, welche zum Theil lebhafte Eigenbewegung zeigen. Die letzteren Formen mögen wohl von der bei dem sehr heissen Wetter schnell eingetretenen Fäulniss herrühren.

Die noch oder früher gerötheten Hautpartien zeigen Zelleninfiltrationen und stellenweise grosse Menge Bacterien, welche an anderen Stellen wieder ganz fehlen.

In den Organen nichts Bemerkenswerthes.

Resultat. Keine Abscesse, weitverbreitete oberflächliche Entzündung der Haut mit Röthung und rapide eintretender gangränöser Färbung. Temperatur in 24 Std. um 0,8 auf 40,8 gestiegen, dann Abfall als Zeichen des bald eintretenden Todes. Sehr heftige Wirkung bei geringer Dosis. Keine grössere Menge Bacterien im Blute, grosse Menge im Oedem. —

10. Versuch. Grosses männliches, graues Kaninchen.

13. Juni 11 U. — M. 38,6 Injection an der rechten Rückenseite von 2 Cctm. Oedem vom 7. Versuch, das vom 7. Juni aufgehoben wurde und am 11. mit Wasser versetzt worden war; es riecht sehr faulig, reagirt alkalisch und enthält viele Bacterien, theils kleine, theils ganz grosse, die meisten in lebhafter Bewegung.

6 U. — M. 38,0 ist sehr angegriffen, athmet schwerfällig.

14. Juni Morgens todt.

Section um 10 U. 30 M.

Haut des Bauches grünlich verfärbt, diejenige der Brust geröthet; Bauch aufgetrieben. Auf der ganzen rechten Seite ist das subcutane Bindegewebe sowie die oberflächliche Muskelschicht serös durchfeuchtet; man kann ein röthliches Serum tropfenweise leicht herausdrücken. Die Gefässe dieser Seite sind im Vergleich mit denen der anderen Seite stark gefüllt, geschlängelt. An der Einstichsstelle ist in dem obersten Muskellager ein kleiner grünlich schwarz gefärbter Herd.

Magen prall gefüllt, Schleimhaut am Fundus hyperämisch mit kleinen Hämorrhagien; Anfangstheil des Duodenum mit kleinen subperitonealen Ekchymosen. Am Darm sonst nirgends Hyperämie zu bemerken; im Endtheile des Colon runde feste Kothballen.

Milz nicht vergrössert, dunkelblauroth.

Beide Nieren sowie die Leber blutreich.

Lunge fleckig hyperämisch, Herz mit Cruor gefüllt.

Gehirn nicht abnorm.

In dem Blute aus dem rechten Herzen einige wenige runde und längliche, Bacterien ähnliche Körperchen ohne Eigenbewegung. In dem subcutanen Oedem eine sehr grosse Menge Bacterien, meist rundlich, zum Theil aber auch länglich bis zum Durchmesser eines rothen Blutkörperchens.

In der Haut sieht man an den entsprechenden Stellen keine bedeutende Zellenanhäufung und nur stellenweise Bacterien in den Geweben. In den Organen nichts Bemerkenswerthes.

Resultat. Die Flüssigkeit wirkte so energisch, dass es gar nicht zu einer Temperatursteigerung kam, sondern dass direct der Abfall begann, wie er in den anderen Versuchen erst kurz vor dem Tode einzutreten pflegte. Im Uebrigen war wenigstens makroskopisch der Beginn einer deutlichen Entzündung der Haut mit theilweiser Röthung

(Brust) und ausgedehnter Hyperämie der Hautgefässe vorhanden, so dass auch in diesem Falle die Flüssigkeit, trotz der inzwischen eingetretenen Fäulniss, ihre specifische Wirksamkeit nicht verloren zu haben scheint. Der schnelle Eintritt der Fäulniss (grüne Färbung der Bauchhaut) ist bemerkenswerth, mag wohl mit der Putrescenz der Flüssigkeit zusammenhängen.

11. Versuch. Grosses männliches Kaninchen.

13. Juni	11 U. 20 M.	38,9	Injection am linken Rücken von 2 Cctm. frischen durch Leinwand filtrirten Blutes vom 8. Versuch.
	6 U. 15 M.	39,2	
14. Juni	9 - 50 -	39,5	
- -	6 - 30 -	39,7	In der linken Weiche fühlt man die Haut etwas verdickt, Röthe ist nicht deutlich zu erkennen.
15. Juni	11 U. 15 M.	40,5	Man fühlt auch weiter nach dem Bauche zu Indurationen, ohne dass die Haut besonders geröthet wäre.
- -	6 - 30 -	40,4	
16. -	9 - 30 -	39,65	Ist im Gebrauche des linken Hinterbeines etwas vorsichtiger. Mitten auf dem Bauche ist die Haut in der Ausdehnung eines Zweithalerstückes stark geröthet, am Rande hellroth, in der Mitte dunkelroth. hämorrhagisch. Das subcutane Gewebe ödematös, schwappend. Aus einem Einschnitt entleert sich bei Druck etwas Blut und Oedem, in welchem zahlreiche Bacterien sich befinden, aber nicht in so bedeutenden Mengen, wie bei den vorhergehenden Versuchen. Im Blute aus dem Ohre nur hie und da tanzende runde Körperchen, wie sie auch im eigenen und des Dieners Blute gefunden werden und die wohl von Verunreinigungen bei der Präparation herrühren.
17. Juni	9 U. 30 M.	39,6	Die Röthe schreitet weiter; grosse Strecken dunkelblauroth, fast schwarz.
	6 - — -	40,0	
18. Juni	9 - 30 -	39,4	Blut aus dem Ohr zeigt dasselbe wie am

16.; aus einem Nadelstich in die geröthete Hautpartie entleert sich von selbst viel Oedem mit enormen Mengen Bacterien.

6 U. — M. 39,5 Die Wunde am Ohr hat heftig nachgeblutet.

19. Juni. Morgens todt.

Section um 10 Uhr.

Die Röthe der Haut ist über den ganzen Unterleib bis weit an den Seiten nach der Wirbelsäule zu, über den unteren Theil der Brust, die linke Weiche und den linken Oberschenkel verbreitet. Darunter röthliches Oedem im gequollenen Unterhautbindegewebe. Auf der linken Seite liegt auf den Bauchmuskeln eine dünne Schicht eiterähnlicher Masse, die bis auf den Rücken reicht und die innere Seite des Oberschenkels bedeckt. Bauchmuskeln ödematös.

In den Eingeweiden nichts Abnormes.

In dem Serum ebensogrosse Mengen Bacterien wie in den früheren Versuchen.

Resultat. Es beginnt zwar sogleich nach der Injection eine langsame Steigerung der Temperatur, aber erst nach 48 Stunden wird eine Erhöhung um 1,6° auf 40,5 erreicht. Von da an bleibt die Temperatur Abends mässig hoch, während sie morgens fast normal ist. Erst am 3. Tage sind die charakteristischen Symptome der erysipelatösen Infection vorhanden, die aber nun bald eine sehr bedeutende Ausdehnung annehmen. In dem subcutanen Oedem anfänglich weniger Bacterien als später und als bei den übrigen Versuchen. Im Blute des Körpers keine grössere Menge Bacterien. Mir scheint aus diesem Versuche hervorzugehen, dass in dem Blute zwar eine giftige Substanz vorhanden war, daher die sofortige Temperaturerhöhung, aber in geringer Menge, daher das langsame Ansteigen und das Fehlen der übrigen Symptome, und dass sich erst in dem Versuchsthier selbst das Gift neu erzeugte und so erst am 3. Tage zu den Erscheinungen der specifischen Infection führte. Diese trat dann aber sehr prägnant auf und zeichnet sich durch die geringe Ausbildung subcutaner Abscesse aus. Der Umstand, dass zuerst wenige, später mit dem schärferen Hervortreten des Erysipels viele Bacterien im subcutanen Oedem gefunden wurden, scheint mir dabei von grosser Wichtigkeit. —

12. Versuch. Mittelstarkes gelbes Kaninchen.

4. Juli 6 U. — M. 39,25 Injection am rechten Rücken von 2 Cemt. frischem Eiter von Versuch 13 der zweiten Reihe und ½% Kochsalzlösung im Verhältniss von 2 : 1.

5. Juli 10 U. — M. 38,3 Das Thier ist sehr matt. Die ganze rechte Bauchseite ist lebhaft roth, meist dunkelpurpurroth, blauroth bis fast schwarz gefärbt; die Haut ist dabei mässig infiltrirt.

6 U. 30 M. 30,7 sterbend. Am Thermometer klebt weicher Koth.

7 - — M. todt.

6. Juli Section um 10 Uhr.

Die rechte Seite des Bauches ist zum Theil dunkelblauroth, sonst hellroth gefärbt, ödematös; es lässt sich eine ziemlich klare röthliche Flüssigkeit ausdrücken. Die darunter liegenden Muskeln mit punktirten Hämorrhagien durchsetzt, ödematös. Die Oberfläche des Coecum an dieser Seite sowie die anstossenden Partien des Ileum zeigen bedeutende Hyperämie der Serosa, mit kleinen Hämorrhagien. In den inneren Organen ist sonst nichts Abnormes zu sehen.

Das Oedem enthält eine grosse Menge Bacterien neben einigen Blutkörperchen. In den afficirten Stellen der Haut zeigt das Mikroskop Hyperämie, Zelleninfiltration, Bacterien.

Resultat. Foudroyante Wirkung einer relativ geringen Menge Infectionsflüssigkeit (1,25 Ccmt. Eiter). Schon nach 12 Stunden über die ganze rechte Bauchseite verbreitetes intensives Erysipel und nach 24 Stunden Tod. Zu einer Temperaturerhöhung scheint es gar nicht gekommen zu sein, wenigstens war die Temperatur am folgenden Tage Morgens schon fast unter der Norm und sank bedeutend bis zum Tode. Bacterien und Hauterscheinungen wie bei den anderen Versuchen. —

Ueberschauen wir die Resultate dieser ersten Versuchsreihe, so scheint mir vor Allem als wichtiges Ergebniss daraus hervorzugehen, dass bei dem Erysipel des Menschen oder sagen wir vorsichtig bei gewissen Erysipelen ein Gift wirksam ist, welches bei der bullosen Form in dem Blaseninhalt enthalten ist. Das Gift lässt sich auf Thiere übertragen und erzeugt bei denselben eine mit Röthung und Infiltration der Haut einhergehende fieberhafte Affection, bei der sich immer ein bedeutendes Oedem des Unterhautbindegewebes, häufig auch, aber durchaus nicht immer (Versuch 7, 8, 9, 12) Abscessbildung findet. Die Röthe der Haut tritt zuerst an kleineren Stellen auf und breitet sich von hier aus langsamer oder schneller und meist mit scharfer Begrenzung nach beliebigen Seiten weiter aus; die zuerst gerötheten Stellen blassen nach einiger Zeit wieder ab und nehmen gewöhnlich eine mehr gelbliche, oder aber, was besonders bei den

am acutesten verlaufenden Infectionen der Fall war (Versuch 7, 9, 10), eine grüne gangränöse Färbung an. Nicht nur an den noch gerötheten Partien, sondern auch an den schon wieder abgeblassten, aber noch geschwollenen Stellen, finden sich verschieden hochgradige Infiltrationen der Haut und des Unterhautbindegewebes mit jungen Zellen, die in den tieferen Schichten überhaupt am zahlreichsten vorhanden sind und endlich hier richtige Abscesse bilden, aber auch in den oberflächlichen Schichten bis in die Cutis gefunden werden. Die grösseren Gefässe sind an diesen Stellen schon mikroskopisch meist deutlich als erweitert, geschlängelt, hyperämisch zu erkennen, mikroskopisch sieht man grade um die Gefässe herum die dichteste Anhäufung der Zellen. Es ist mir nun sehr wohl bekannt, dass grade bei der subcutanen Application putrider Flüssigkeiten acute, selbst bis zu Gangrän führende Phlegmonen sehr häufig vorkommen und es liegt ja nahe, hier an einen ähnlichen Process zu denken, um so mehr, als häufig nach dem Verschwinden der Röthe eine grüne, wie gangränöse Färbung beobachtet wurde; aber der Umstand, dass ich nicht mit eigentlich putriden Flüssigkeiten experimentirte, ferner dass selbst bei den Dosen der Infectionsflüssigkeiten von 2, ja 1 Cctm., die gering zu nennen sind im Vergleiche mit den von anderen Experimentatoren angewandten Mengen, die Symptome prompt und deutlich erschienen, während ich in den mit gleicher Menge putrider oder bacterienhaltiger Flüssigkeiten angestellten Controllversuchen bis jetzt keine ähnlichen Symptome erzielen konnte; dann der ganze charakteristische klinische Verlauf, das Fortschreiten der Hautröthe an neue Stellen und ihr Verschwinden an den alten; die Resultate der mikroskopischen Untersuchung, das Fehlen endlich der subcutanen Abscesse in einigen Fällen (was in der zweiten Versuchsreihe fast constant sich wiederholen wird) geben mir, glaube ich, doch ein Recht zu der Annahme, dass wir es hier nicht mit einer einfachen oder gangränösen Phlegmone, sondern mit einer Affection der Haut zu thun haben, die mit dem, was wir beim Menschen Erysipel nennen, jedenfalls sehr nahe verwandt ist. Nur die auch in den abgeblassten Partien noch vorhandene verschieden reichliche Zellinfiltration stimmt nicht ganz mit Volkmanns*) Beschreibung des menschlichen Erysipels überein, wo grade die Kurzlebigkeit der infiltrirten Zellen, ihr rapider Zerfall und ihre schnelle Aufnahme durch die Lymphgefässe hervorgehoben wird; doch lassen sich in dem meist schnell eingetretenen Tode der Thiere und in der Langsamkeit, mit der bei

---

*) Volkmann l. c. p. 138.

Kaninchen überhaupt die Resorption entzündlicher Infiltrate vor sich geht, Gründe für das Fehlen dieser Erscheinung finden. Was die stets vorhandene Betheiligung des Unterhautbindegewebes, die sich immer in Oedem zuweilen auch in Abscessbildung äusserte, betrifft, so will ich nur daran erinnern, dass ja auch beim Menschen eine gewisse ödematöse Schwellung der subcutanen Gewebsschichten stets mit der Röthung der Haut verbunden ist, ja, wenn man die von **Volkmann** gegebene Abbildung in **Pitha** und **Billroths** Handbuch der Chirurgie vorurtheilsfrei betrachtet, so muss man gestehen, dass die Infiltration des eigentlichen Cutisgewebes gegenüber derjenigen des subcutanen Bindegewebes vollkommen in den Hintergrund tritt und eigentlich nur durch eine unbedeutende Zellenansammlung um die grösseren Gefässe herum repräsentirt wird. Aber auch eine bedeutendere subcutane ödematöse Schwellung und selbst Abscessbildung sind beim Menschen keine Seltenheiten. Besonders das Oedem wird fast stets beobachtet, sobald das Erysipel an Stellen angelangt ist, welche, wie die Augenlider, das Scrotum etc., eine laxe Hautbedeckung haben — ja hier kann in heftigen Fällen die Schwellung so weit gehen, das nachträglich dadurch Gangrän grösserer oder kleinerer Hautstellen entsteht und grade auch in dem Falle, von welchem die zu den Versuchen benutzte Flüssigkeit stammte, muss die Affection des Kniegelenks und die Abscedirung im subcutanen intermusculären Bindegewebe doch wohl in directen Zusammenhang mit dem Erysipel gebracht werden. Als interessante Eigenthümlichkeit will ich aus der Versuchsreihe noch den dritten Versuch hervorheben, wo eine sehr deutliche Blasenbildung inmitten der gerötheten Hautpartie beobachtet wurde, also sogar ein Erysipelas bullosum.

Was dann endlich die Temperaturveränderungen anlangt, so legt ja **Volkmann***) für das Erysipel des Menschen ein grosses Gewicht darauf, dass die Temperatur schon in den ersten Stunden schnell ansteigt und sehr oft gleich am ersten Tage das Fastigium erreicht, auf welcher Höhe sie dann meist mit nur geringen Schwankungen in der nächsten Zeit verbleibt, um dann gewöhnlich ebenso schnell wie sie in die Höhe ging auch wieder zu verschwinden. Sehen wir uns die in den Versuchen beobachteten Fiebercurven darauf hin an, so ist vor allen Dingen zu bemerken, dass die Temperatur meistens sehr schnell in die Höhe geht und schon in den ersten Stunden (3., 5., 6., 7. Versuch) oder doch bis nach 24 Stunden (4., 8., 9. Versuch) ihr Fastigium erreicht. In den folgenden Tagen hält sich das Fieber

*) **Volkmann** l. c. p. 162.

meist auf derselben Höhe, um kurz vor dem Tode oft sehr plötzlich und schnell zu verschwinden oder sogar einer abnorm niederen Temperatur Platz zu machen. Da die Thiere zum Theil getödtet wurden, so sind in vielen Versuchen die Curven nicht vollständig; sehr charakteristisch erscheint der plötzliche Temperatur-Abfall im 1., 4. und 7. Versuche. Wir finden also auch in diesen Verhältnissen eine gewisse Uebereinstimmung zwischen der beim Menschen als Erysipel bezeichneten Affection und der bei den Thieren künstlich erzeugten Krankheit und wir dürfen diese daher gewiss mit um so grösserem Recht als eine dem Erysipel des Menschen ähnliche, entsprechende Affection bezeichnen. Ich sage absichtlich nur ähnliche, da wir doch überhaupt nicht erwarten können, dass die selbst auf derselben Ursache beruhenden Erkrankungen bei Menschen und Thieren vollständig in ihren Erscheinungen übereinstimmen, so dass wir immer nur mit einer gewissen Reserve von der Identität solcher Processe reden können. Wenn ich daher im Folgenden auch die Affection der Thiere als Erysipel oder erysipelatöse bezeichne, so geschieht dies nur der Kürze halber und ich erkläre ausdrücklich, dass ich nur im eben erörterten Sinne verstanden sein will.

Suchen wir uns nun über die Natur des erysipelatösen Giftes, (so darf ich es nun wohl nennen), auf Grund der vorstehenden Versuche weiter zu orientiren.

Von fundamentaler Wichtigkeit scheint mir der Umstand zu sein, dass das Gift in dem Körper der Versuchsthiere stets wieder von Neuem erzeugt wird. Es folgt dieses mit Nothwendigkeit daraus, dass es selbst in den kleinsten Mengen Infectionsflüssigkeit noch seine vollständige Wirksamkeit behält, — ja es scheint fast, als ob die specifische Wirksamkeit der benutzten Infectionsflüssigkeiten sich verstärkt habe, da in den letzten Experimenten das Bild der erysipelatösen Hautentzündung ohne Complication mit Abscessbildung reiner ausgeprägt war als in den ersten.

Hieraus folgt schon ohne Weiteres, dass dieses Gift gar keine Aehnlichkeit mit den pflanzlichen und mineralischen Giften haben kann, sondern dass es in die Reihe der Fermente, wenn ich einmal diesen Ausdruck in ganz allgemeinem Sinne gebrauchen darf, gehört. Sehr hübsch wird, wie mir scheint, diese Eigenschaft des Giftes durch den 11. Versuch illustrirt. Hier wurde Blut als Infectionsflüssigkeit benutzt, aber die specifische Wirkung trat nicht sogleich ein, vielmehr erreichte die Temperatur erst nach 2 Tagen eine nennenswerthe Höhe und die Affection der Haut erschien gar erst am 3. Tage. Wie will man diese Erscheinung anders erklären, als in der Weise, dass

das eingeimpfte Gift nicht genügend war, um sogleich eine ausgeprägte Wirkung hervorzubringen und dass es sich erst in dem Körper in der gehörigen Menge bilden musste, um seine volle Wirksamkeit zu entfalten; diese hat es entfaltet, denn das Thier war am 3. Tage nach Erscheinen der Hautaffection der Infection erlegen. Dem widerspricht durchaus nicht das andere Versuchsergebniss, dass die Injection einer grösseren Menge Infiltrationsflüssigkeit im Allgemeinen schneller wirkt (7., 10., 12. Versuch) als eine geringere Dosis, denn es geht ja eben aus dem 11. Versuche hervor, dass erst eine gewisse Quantität giftiger Substanz vorhanden sein muss, um überhaupt eine Wirkung zu erzielen und es hat also nichts Befremdliches, wenn diese Wirkung prompter eintritt, sobald ich sogleich eine gehörige Menge Gift einführe. Ausdrücklich will ich hier dann noch einmal die Thatsache hervorheben, die sich ebenfalls aus der Vergleichung des 11. Experimentes mit den übrigen ergiebt, dass das Gift an dem Orte seiner hauptsächlichsten specifischen Wirksamkeit viel reichlicher vorhanden ist, als im Blute, da ich auf diese Thatsache später noch einmal zurückkommen werde.

Nicht unwichtig für die Erkenntniss der Natur des Giftes ist ferner die aus Versuch 6 und 10 sich ergebende Thatsache, dass die Fäulniss der das Gift enthaltenden Flüssigkeiten nicht im Stande ist, dasselbe sogleich vollständig zu vernichten, da sowohl die gefaulte Erysipelblasenflüssigkeit vom Menschen, als auch das gefaulte Oedemwasser von einem Versuchsthier noch eine eclatante specifische Wirkung ausübten. Wenn es jedoch erlaubt ist, die beiden Versuche zu vergleichen, so trat bei der seit längerer Zeit gefaulten Flüssigkeit, die Wirkung erst viel später ein, als in der erst einige Tage der Fäulniss anheimgefallenen, und es dürfte demnach doch wohl ein schwächender Einfluss der Fäulniss vorhanden sein.*)

Kommen wir nun zu der für uns wichtigsten Frage nach den Beziehungen zwischen Bacterien und Gift, so ist vor allen Dingen hervorzuheben, dass in allen zur Infection benutzten Flüssigkeiten sich Bacterien in ungeheuren Mengen befanden. Nur das im 11. Versuche benutzte Blut machte wieder eine Ausnahme, indem die mikroskopische Untersuchung nicht grade eine auffallend grössere Menge bacterenartiger Körperchen nachweisen konnte, als bei einfacher

*) Ich habe mit der aus der Blase gewonnenen Flüssigkeit nach monatelanger Aufbewahrung, als von sich bewegenden Bacterien und eigentlichem Fäulnissgeruch keine Spur mehr zu bemerken war, noch einen Versuch angestellt, aber nur eine ganz kurze Temperatursteigerung und geringe Abscessbildung um die Injectionsstelle beobachtet.

Präparationsmethode in allem untersuchten Blute (auch von nicht inficirten Individuen) sich fanden. Ich werde sogleich diesen Fall weiter zu erörtern haben. Constant war ferner der Befund von enormen Massen von Bacterien in dem subcutanen Oedem und in den afficirten Hautpartien, — Mengen, welche die bei der Infection eingeführten bei weitem übertrafen, die also an Ort und Stelle sich neugebildet haben mussten. Nur in Versuch 11, wo die Infectionsflüssigkeit jedenfalls nur wenige Bacterien enthielt (— dass sie gar keine enthalten habe, lässt sich trotz des mikroskopischen Befundes nicht sagen, da unter den wenigen vorhandenen kleinen Körperchen immerhin einzelne dem Erysipel angehörige Bacterien gewesen sein könnten —) fanden sich in dem am 3. Tage untersuchten Oedem bedeutend weniger zahlreiche Bacterien als in den anderen Versuchen, während allerdings schon am folgenden eine erneute Untersuchung dieselben Mengen wie gewöhnlich nachwies. Drängt dieser Befund nicht zu der Annahme, dass mit der Infectionsflüssigkeit nur wenige Bacterien übergeimpft wurden, dass diese sich erst 3 Tage lang vermehren mussten, um dann in mässiger Menge im Oedem gefunden zu werden und erst am folgenden Tage die Zahl, welche bei den übrigen Versuchen vorhanden war, zu erreichen? Und ist auf der anderen Seite der Parallelismus zwischen der Entwicklung der Bacterien und der Wirkungsäusserung des Giftes nicht in die Augen fallend? Spricht nicht ihr zahlreiches Vorhandensein an dem Orte der stärksten Affection, spricht nicht ihre zahlreiche Menge in dem heftig wirkenden Oedemwasser, ihre geringe Menge in dem erst nach längerer Zeit wirksamen Blute für enge Beziehungen zwischen Gift und Bacterien?

Wenn sich durch diese Betrachtungen bei mir die Ansicht festsetzte, dass Bacterien und Gift in einer engen causalen Beziehung zu einander ständen, so galt es nun zu untersuchen, ob wir auch dieselben specifischen Infectionserscheinungen bewirken könnten durch künstlich aus nachweislich infectiösen Flüssigkeiten gezüchtete Bacterien, eine Aufgabe, welche in der zweiten Versuchsreihe zu lösen versucht wurde. —

II. Versuchsreihe.

13. Versuch. Erwachsenes männliches Kaninchen.

19. Juni 6 U. — M. 39,6 Injection am linken Rücken von 2 Cctm. der aus 10% Zucker und 0,5% phosphorsaurem Ammoniak zusammengesetzten Nährflüssigkeit, welche am 13.

19. Juni	6 U. — M.	39,6	mit Oedemflüssigkeit vom 8. Versuch der vorigen Reihe besät worden war. Die Flüssigkeit ist trübe, enthält eine grosse Menge Bacterien von derselben Form, wie sie in frischem Oedem sich fanden, nur dass auch kleine Rasen vorhanden sind; Reaction sauer.
	7 U. — M.	40,2	
	8 - 45 -	40,5	
20. Juni	9 - 30 -	41,0	Die linke Bauchhälfte sowie die Umgegend der Einspritzungsstelle zeigen stark injicirte Hautgefässe.
	6 U. 30 M.	41,2	
21. Juni	9 - — -	40,95	Die linke Bauchseite bis weit auf die Brust und nach dem Rücken, sowie der linke Oberschenkel zeigt Hautröthe; nach einem Einschnitt entleert sich Blut in welchem sich zwar nur relativ wenige, aber doch bedeutend viel mehr Bacterien finden, als gewöhnlich in dem Blute der Thiere gefunden wurden.
	6 U. 30 M.	40,95	Die Hautröthe deutlich ausgesprochen, endet etwas rechts von der Mittellinie des Bauches mit scharfer Grenze; die Haut fühlt sich an den gerötheten Stellen verdickt, geschwollen an.
22. Juni	9 U. — M.	40,5	das Thier ist abgemagert. In der Mitte des Unterleibes befindet sich eine 2 Ctm. lange 1/2 Ctm. breite dunkelrothe Stelle. Ein durch Einschnitt in diese Stelle gewonnenes Tröpfchen Serum enthält ausser rothen Blutkörperchen eine enorme Menge der bekannten Bacterien.
	8 U. — M.	40,6	Die Röthe ist besonders in den oberen Gegenden des Bauches um 1 Ctm. über die Grenze von gestern Abend vorgerückt.
23. Juni	10 U. — M.	40,0	
24. -	6 - 30 -	40,2	Mitten in der rothen Partie des Bauches bildet sich eine Blase, über der die Haut weisslich gelb aussieht.

25. Juni	9 U. — M.	40,2	Die Röthe schreitet immer weiter nach rechts fort, zugleich die Schwellung der Haut; in dem zuletzt ergriffenen Theil ist eine hämorrhagische Stelle.
	6 U. 30 M.	40,2	bewegt das linke Hinterbein schlecht.
26. Juni	8 - — -	40,2	Die grössere Blase ist ausgelaufen, daneben sind noch mehrere kleine. Blut aus dem Ohr enthält wie gewöhnlich eine minimale Menge kleiner Kügelchen; ein Tropfen Oedemflüssigkeit wimmelt von Bacterien.
	7 U. — M.	40,5	
27. Juni	8 - — -	39,6	Das Thier ist sehr matt und abgemagert. Die Röthe beginnt an den zuerst ergriffenen Stellen abzublassen.
	6 U. — M.	39,7	
28. Juni	10 - 30 -	39,8	Die Röthe breitet sich nicht mehr weiter aus, sondern blasst an allen Stellen immer mehr ab.
30. Juni	7 U. — M.	39,8	Die Röthe ist überall geschwunden; in der Mitte des Bauches ist an der Stelle des letzten Einstiches ein Geschwür entstanden, noch stellenweise von der necrotischen Haut bedeckt, mit gelbem Grunde.
1. Juli	9 U. — M.	39,7	sehr matt.
	6 - — -	39,9	Das Geschwür hat weithin unterminirte Ränder.
2. -	9 - — -	39,1	Das Geschwür wird durch Nekrose neuer Hautpartien immer grösser.
3. -	9 - — -	40,0	Das Geschwür riecht scheusslich; auf Druck entleert sich unter dem oberen Rand eine milchähnliche Flüssigkeit, die neben Eiterkörperchen eine grosse Menge bacterienähnliche Körperchen enthält.
	5 U. 30 M.	40,7.	
4. -	8 - 30 -	38,2	kolossal abgemagert, sterbend; durch Luftinjection hinter den Bulbus getödtet.

Section sofort.

Unter der Haut des Bauches und des linken Schenkels befinden

sich grosse Abscesse, die grösstentheils einen flüssigen milchigen Eiter enthalten. Gehirn blass, Herzhöhlen sowie die grossen Halsgefässe mit Luft gefüllt (Todesart), Lunge normal, ebenso alle Baucheingeweide.

Der Eiter wimmelt von Bacterien. Von der mikroskopischen Untersuchung der Organe ist eine fettige Degeneration der Nierenepithelzellen in der Corticalis zu erwähnen.

Resultat. Auch die künstlich mit Bacterien versehene Flüssigkeit hat genau dieselbe Wirkung wie die Infectionsflüssigkeiten der vorigen Reihe. Die Temperatur steigt sofort und erreicht nach 24 Stdn. ihr Fastigium mit 41, 2 (1, 6 Differenz); sie beginnt von da an allmälig herunterzugehen, bis sie am 8. Tage eine fast normale Höhe erreicht hat, auf welcher sie nun stehen bleibt, bis sie vor dem Tode nach einem kurzen Ansteigen wieder unter die Norm sinkt.

Schon nach 15 Stdn. macht sich eine Hyperämie der grösseren Hautgefässe an der der Injectionsstelle entsprechenden Bauchseite bemerklich und nach weiteren 24 Stdn. ist eine über die ganze Bauchseite verbreitete Röthe vorhanden, in der sich auch bald die charakteristischen dunkelrothen bis schwarzen Stellen bemerkbar machen. Die Röthe schreitet langsam weiter und ist von subcutanem Oedem begleitet, in welchem sich eine sehr grosse Menge Bacterien finden von genau derselben Art, wie sie in den Versuchen der vorigen Reihe beschrieben wurden. Auf der Mitte des Bauches kommt es sogar zu Blasenbildung, Erysipelas bullosum. Nach 6—7 Tagen vom Beginne an blasst die Röthe überall schnell ab und es bleiben nun noch die subcutanen Abscesse zurück, welche eine theilweise Gangrän der Haut bewirken und durch Entkräftung den Tod des Thieres herbeiführen.

14. Versuch. Erwachsenes weibliches Meerschweinchen.

21. Juni	9 U. 30 M.	39,4	Injection am linken Rücken von 3 Ccmt. derselben Flüssigkeit wie im vorigen Versuch.
	12 U. 16 M.	39,9	
	6 - 45 -	33,4	sterbend. Das Thier ist ungeheuer matt. An der linken Seite unterhalb der Injectionsstelle eine grosse schwappende Geschwulst, die Haut darüber grünlich gefärbt; aus einem kleinen Einschnitte entleert sich eine trübe röthliche Flüssigkeit (4 Ccmt.) schwach alkalisch reagirend; sie enthält in ge-

ringer Menge rothe Blutkörperchen und in grösserer Menge Bacterien.

22. Juni. Morgens todt.

Section um 10 Uhr.

Die Haut an der linken Seiten- und Bauchgegend sieht auffallend grün aus. In der Bauchhöhle etwas seröse Flüssigkeit. Magenschleimhaut blutreich, ebenso Darm an vielen Stellen; Milz ziemlich gross, brüchig; an den übrigen Organen nichts Bemerkenswerthes.

In der Oedemflüssigkeit, welche gestern Abend gewonnen wurde und die gallertartig geronnen ist, befinden sich viele Bacterien von der bekannten Sorte.

Resultat. Dieser Versuch beweist eine furchtbare Giftigkeit der eingeführten bacterienhaltigen Flüssigkeit, welche in der etwas grösseren Dosis von 3 Cctm. den Organismus so angriff, dass es gar nicht, wie es scheint, zu einer Temperaturerhöhung hat kommen können, sondern dass nach 9 Stdn. schon die Temperatur weit unter der Norm stand und dass nach 12 Stdn. der Tod eintrat. Bei dieser Rapidität der Wirkung konnten auch die specifischen Symptome an der Haut nicht zum Vorscheine kommen. In dem aufgefangenem Oedem zeigten sich am folgenden Tage bedeutend mehr Bacterien als am ersten; es scheint also, dass sich dieselben darin vermehrt haben. Die Reaction sowohl, wie die Gerinnungsfähigkeit und Menge dieser Flüssigkeit beweist, dass es nicht etwa die resorbirte Injectionsmasse, sondern wenigstens grösstentheils ein aus dem Blute hervorgegangenes umschriebenes Oedem war.

15. Versuch. Mittelstarkes weisses Kaninchen.

24. Juni	6 U. 45 M.	39,2	Injection am linken Rücken von 2 Ccmt. Nährflüssigkeit (aus 2 % phosphorsaurem Ammoniak und Zucker bestehend) welche am 4. Juni mit subcutanem Oedem vom 6. Versuch besät worden war. Die Flüssigkeit enthält eine grosse Menge bewegungsloser Bacterien der bekannten Art.
25. Juni	9 U. — M.	40,2	Die Bauchhaut der linken Seite beginnt sich schon zu röthen.
	6 - 30 -	40,5	
26. Juni	8 - — -	40,5	Auf dem Bauche eine grosse, fast hämorrhagisch gefärbte Stelle, an welcher die Haut ödematös ist. Blut aus dem Ohr enthält keine grössere Menge

			Bacterien, Oedem vom Bauche ist röthlich gefärbt und enthält neben wenigen rothen und nur vereinzelten weissen Blutkörperchen eine enorme Menge Bacterien.
	7 U. — M.	40,35	Aus der kleinen Stichwunde am Bauche ist noch eine grössere Menge Flüssigkeit ausgeflossen.
27. Juni	8 U. — M.	39,75	Die Röthe ist nach allen Seiten weiter gegangen.
	6 - — -	40,2	Die Haut an der zuerst ergriffenen Stelle wird grün.
28. Juni	10 - 30 -	39,4	Die Röthe geht nach oben nicht weiter, sondern blasst ab.
30. Juni	7 U. Abds.	40,0	sehr matt und abgemagert. Auf dem Bauche sieht die Haut grünlich gelb aus, man fühlt subcutane Abscesse, nach der linken Weiche zu geht die Röthe weiter, wird, je näher dem Becken, desto intensiver, steigt dann auf den linken Oberschenkel und die Sacralgegend, wo die Haut dunkelpurpurroth gefärbt ist. An der inneren Seite des Oberschenkels eine Blase.
1. Juli	9 U. — M.	39,3	
	6 - — -	39,0	sehr matt.
2. Juli	9 - — -	38,5	Die Röthe am linken Hinterschenkel blasst allmälig ab.
	6 - — -		Es läuft fortwährend oedem. Flüssigkeit aus der alten Schnittwunde aus.
3. Juli	9 - — -	38,8	die Abscesse am Schenkel haben sich spontan eröffnet.
	5 - 30 -	39,25	sehr matt.
4. Juli	8 - 30 -	37,2	sterbend. Durch Luftinjection hinter den Bulbus getödtet.

Section sofort.

Auf dem Bauche und in der linken Weiche grosse Abscesse mit grösstentheils flüssigem Inhalt.

Im Herzen und den Halsgefässen Luft (Todesart). Sonst mikroskopisch nichts wahrzunehmen.

Nieren-Epithelien körnig, zum Theil fettig degenerirt; Leber

zellen ebenfalls körnig. Die afficirten Hautpartien zeigen mikroskopisch bedeutende Füllung und Erweiterung der grösseren Gefässchen, Zelleninfiltration (in den tieferen Schichten stärker als nach oben zu), dazwischen Bacterien.

Resultate. Prompte exquisit specifische Wirkung. Temperatur nach 24 Stunden auf 40,5 (1,3 Differenz), dann ein paar Tage auf mässiger Höhe, dann Sinken bis zur Norm und kurz vor dem Tode bis darunter. Schon nach 12 Stunden Beginn der Hautröthe, die nach 36 Stunden schon vollständig ausgeprägt vorhanden ist. Die Röthe schreitet weiter, blasst ab, ist von Oedem begleitet, ganz wie in allen früheren Versuchen. Auch die mikroskopische Untersuchung der Haut giebt mit den früheren ganz übereinstimmende Resultate.

16. Versuch. Mittelstarkes weisses Kaninchen.

2. Juli	9 U. — M.	39,25	Injection am linken Rücken von 2 Cctm. der im vorigen Versuche benutzten Flüssigkeit.
	6 - — -	39,4	
3. Juli	9 - — -	40,0	In der Nähe der Injectionsstelle, die etwas weit nach hinten liegt, ist die Haut geröthet, zum Theil dunkelblau, roth, sie fühlt sich zugleich etwas verdickt an.
	5 - 30 -	40,6	
4. Juli	8 - 30 -	40,1	Die dunkelrothe Färbung der Haut hat sich über den ganzen linken Oberschenkel und die Sacralgegend verbreitet, von da setzt sich eine etwas hellere, rothe Färbung über die linke Inguinalgegend und die ganze linke Bauchseite fort. Das Thier hält beim Gehen das linke Bein in die Höhe und ist sehr abgemagert.
	6 U. — M.	40,7	Auch auf dem Bauche zeigen sich in dem helleren Roth sehr dunkele, fast blaurothe Stellen; die ganze äussere Seite des linken Oberschenkels und die linke Sacralgegend sind dunkelblauroth mit einem Stich ins Grüne.
5. Juli	9 U. — M.	40,6	Die Bauchhaut ist nun schon in grosser

Ausdehnung dunkelroth, fast schwarz gefärbt, dabei mässig infiltrirt.

6 U. 30 M. 40,0 Aus einem Einstiche mitten auf dem Bauche entleert sich röthliche Flüssigkeit, welche neben wenigen Blutkörperchen eine Masse der bekannten Bacterien enthält.

Blut aus dem Ohr zeigt keine grössere Menge Bacterien.

6. Juli 9 U. — M. 39,6 Aus der kleinen Wunde ist noch eine grosse Menge seröse Flüssigkeit ausgelaufen. Die Röthe hat sich auch nach der rechten Bauchseite verbreitet. Das Thier ist sehr traurig und matt.

7. Juli 9 U. — M. 39,1 Die Röthe beginnt abzublassen.

8. - 9 - — - 36,1 Das Thier ist ganz mit Koth besudelt, apathisch, athmet langsam, stossweise.

Das Thier wird durch Lufteinblasen hinter den Bulbus getödtet.

Section um 12 Uhr.

Die Bauchhaut noch stellenweise dunkelroth, sonst zum Theil grünlich gelb, zum Theil schwarz, desgleichen die Haut am linken Ober- und Unterschenkel, an der linken Sacralgegend und an der linken Seitengegend bis zur Einspritzungsstelle hin. Das subcutane Bindegewebe enthält eine mässige Menge röthlichen Serums, ist verdickt, auf der obersten Muskelschicht und zwischen ihr und der folgenden liegt eine ganz dünn ausgebreitete, eiterartige Masse.

Herz, Lunge, Leber mässig blutreich (in den Herzhöhlen und den grossen Halsgefässen Luft), Nieren-Corticalis etwas blass, Milz klein, blass. Darm an einigen Stellen etwas blutreicher, enthält keine geformten Kothballen mehr.

Der Eiter enthält, wie das Serum, eine grosse Menge der bekannten Bacterien, nur findet man im Eiter auch grosse Haufen (Rasen), die aber nur aus den kleinen, runden Formen bestehen. In den gerötheten Hautstellen findet sich Hyperämie, Zelleninfiltration besonders in den tieferen Schichten und an vielen Stellen Bacterien. Leberzellen und Nierenepithel körnig.

Resultat. Sehr reines Bild einer erysipelatösen Hautentzündung bei promptem Eintritt der Infection. Schon nach 24 Stunden beginnt in der Nähe der Injectionsstelle die Röthe der Haut; schreitet von da schnell über den linken Oberschenkel und die linke Sacral-

gegend nach dem Bauche weiter, verbreitet sich hier zuerst auf der linken Seite, greift dann aber auch auf die rechte hinüber und beginnt am 4. Tage nach ihrem ersten Auftreten wieder abzublassen. Sie ist von einem Oedem des subcutanen Bindegewebes begleitet, in dem sich reichliche Mengen Bacterien finden, subcutane Abscesse sind kaum angedeutet. Die mikroskopische Untersuchung der Haut ergiebt die bekannten Resultate: Hyperämie, Zelleninfiltration, Bacterien. Die Temperatur beginnt sogleich sich langsam zu heben und hat nach 36 Stunden 40,6 (1,4 Differenz) erreicht; auf welcher Höhe sie sich nun mit kleinen Schwankungen während des Fortschreitens der Hautentzündung hält, um dann mit dem Abblassen der Röthe zur Norm zurückzukehren und kurz vor dem Tode bedeutend unter dieselbe zu sinken.

Leichte Hyperämie des Darms, beginnende parenchymatöse Entzündung von Leber und Nieren.

17. Versuch. Mittelstarkes schwarzes Kaninchen.

5. Juli	10 U. 30 M.	39,0	Injection am linken Rücken von 2 Cctm. der in den vorigen Versuchen benutzten Flüssigkeit.
	7 U. — M.	39,4	
6. Juli	9 - — -	39,6	Auf der linken Bauchseite ist eine bedeutende Injection der grösseren Hautgefässe zu bemerken.
	6 U. — M.	40,2	Mitten auf dem Bauche eine linsengrosse dunkelrothe Stelle.
7. Juli	9 - — -	40,0	Die Haut der linken Seite und des Bauches ist überall geröthet, stellenweise dunkelroth, dabei geschwollen, infiltrirt.
8. Juli	9 U. — M.	40,0	Die Röthe ist über die ganze linke Seite sowie über den ganzen Bauch verbreitet; besonders an den Rändern der afficirten Stellen ist eine dunkelrothe Färbung vorhanden. In der Mitte des Bauches, wo sie zuerst auftrat, ist die Röthe fast ganz geschwunden und hat einer mehr gelblich-grünen Färbung Platz gemacht. Das subcutane Bindegewebe ist sehr bedeutend ödematös geschwellt. Aus einem Nadelstich entleert sich leicht ein Tröpfchen

			Serum, welches ausser einigen starkkörnigen farblosen Blutkörperchen eine sehr grosse Menge der bekannten Bacterien enthält.
	6 U. — M.	40,1	
9. Juli	9 - — -	39,8	Aus der Stichöffnung läuft fortwährend noch seröse Flüssigkeit aus, die Mehrzahl der früher gerötheten Stellen ist gelblich gefärbt, nur an den Rändern noch zum Theil fleckweise Röthe.
9. Juli	6 U. — M.	40,3	
10. -	8 - — -	40,3	Die Röthe ist fast ganz verschwunden.
	6 - — -	39,6	
11. -	9 - — -	39,2	ist sehr abgemagert, athmet mühsam. Die Haut an den früher gerötheten Stellen ist überall gelblich gefärbt, bedeutend verdickt.
	6 U. — M.	39,9	
12. Juli	8 - — -	39,7	wird immer matter.
13. -	9 - — -	39,8	
14. -	9 - — -	38,4	Die Röthe der Haut hat sich, was seither übersehen worden war, in den letzten Tagen über den linken Hinterfuss ausgebreitet, wo sie noch sehr deutlich ausgesprochen ist.

14. Juli 10 Uhr, soeben gestorben.

Section sofort.

Die Umgebung des Afters ist mit breiigem Koth besudelt. Im Darm keine festen Kothballen; der Dünndarm ziemlich blutreich; Nieren-Corticalis blass, ebenso Leber, Milz klein, Lunge normal, Herzfleisch blass.

Auf dem Bauche ist die Haut nicht mehr geröthet, dagegen noch am linken Hinterbeine; subcutanes Oedem ist nur noch an letzteren Punkten in mässiger Menge vorhanden; im Uebrigen ist das subcutane Bindegewebe verdickt, weisslich getrübt, auf den Muskeln liegt eine ganz dünne Schicht Eiter.

Die mikroskopische Untersuchung der gerötheten Haut giebt ein ganz besonders schönes Bild von den bekannten Veränderungen. Bedeutende Anfüllung der Gefässe, reichliche Infiltration der Gewebe, auch der Cutis, mit jungen Zellen und dazwischen sehr grosse Mengen Bacterien, meist durch das ganze Gewebe zer-

streut, aber sich doch an den Verlauf der Bindegewebskörperchen haltend.

Resultat. Wiederum sehr prägnante Symptome der specifischen Infection: Hautröthe, die sich zuerst über den Bauch ausbreitet, dann plötzlich hier stehen bleibt und nun unvermutheter Weise das linke Hinterbein ergreift, subcutanes Oedem mit reichlichen Mengen Bacterien, sehr ausgeprägte mikroskopische Befunde an der gerötheten Haut. Leichte Fieberbewegung während des Fortschreitens der Entzündung, Abfall der Temperatur vor dem Tode.

18. Versuch. Mittelgrosses weisses Kaninchen.

9. Juli	6 U. Abds.	39,35	Injection am linken Rücken von 3 Cctm. der in den vorigen Versuchen benutzten Flüssigkeit.
10. Juli	8 U. — M.	40,1	Von der Einspritzungsstelle aus bis über die Mittellinie des Bauches beginnt die Haut sich intensiv zu röthen.
	6 U. — M.	40,6	schont das linke Bein beim Gehen, die Färbung der Haut wird dunkler.
11. Juli	9 U. — M.	40,35	Die Röthung der Haut ist sehr ausgeprägt, das subcutane Gewebe ist nicht besonders geschwollen. Das Thier ist schon sehr abgemagert.
	6 U. — M.	40,7	Aus einem Einstiche in der Nähe der Injectionsstelle lässt sich mit Mühe ein kleines Tröpfchen röthlichen Serums ausdrücken, welches neben rothen Blutkörperchen eine sehr bedeutende Menge Bacterien von der bekannten Art enthält.
12. Juli	8 U. — M.	40,3	Die Hautröthe hat sich über die innere Seite des linken Hinterschenkels ausgebreitet.
13. Juli	9 U. — M.	40,1	Die Infiltration der Haut ist vorzugsweise am Bauche jetzt stärker geworden. Aus einem Stich an dieser Stelle entleert sich ein weisslich getrübtes Serum, welches neben Eiterkörperchen eine Masse der bekannten Bacterien enthält.
14. Juli	9 U. — M.	40,0	sehr abgemagert und matt. Die Röthe ist nach der linken Sacralgegend weiter

gegangen; an den übrigen Stellen blasst sie ab.

15. Juli 10 U. — M. 39,0
16. - 9 - — - 38,7 sehr matt und abgemagert.
4 Uhr todt.

Section sofort.

An den Rändern der afficirten Stellen noch ausgesprochene Röthe vorhanden, die übrigen Partien sind gelblich gefärbt. Das subcutane Bindegewebe enthält reichliche Mengen röthlichen Serums mit Unmassen von Bacterien. Lunge: kleine hyperämische Flecken in beiden unteren Lappen.

Leber blass, Milz klein; Nieren-Corticalis blass. Blut in den grossen Gefässen noch nicht geronnen, gerinnt schnell im Gefässe, Bacterien ähnliche Körperchen etwas reichlicher als gewöhnlich vorhanden.

Das subcutane Gewebe weisslich getrübt; die oberste Muskelschicht mit einer dünnen Lage Eiter bedeckt.

In den gerötheten Hautstellen sehr bedeutende Hyperämie, stellenweise sogar Hämorrhagien; Infiltrationen mit jungen Zellen, Bacterien wie in den übrigen Versuchen.

Resultat. In der Versuchsflüssigkeit hatten sich seit einiger Zeit grosse weissliche, aus Bacterien bestehende Ablagerungen gebildet, welche auf ein theilweises Absterben der Organismen hinzudeuten schienen. Es wurde deshalb in diesem Versuche die Dosis bedeutend stärker genommen, und der Erfolg scheint in der That die Annahme zu bestätigen. Es erscheint zwar die Infection mit sehr deutlichen Symptomen, die Hyperämie der Haut verbreitet sich über weite Strecken, mit ihr das subcutane Oedem und die Bacterien; das Fieber erreicht während des Fortschreitens der Affection eine nicht unbedeutende Höhe und zeigt vor dem Tode den typischen Abfall, aber alle die genannten Symptome treten weder früher noch heftiger auf, noch halten sie länger an, als bei den übrigen Versuchen, wo eine so bedeutend geringere Menge Infectionsflüssigkeit benutzt worden war.

Als Gesammtresultat dieser Versuchsreihe*) ergiebt sich also die Thatsache, dass es möglich ist, mittelst künstlich aus das Erysipelgift enthaltenden Flüssigkeiten gezüchteten Bacterien genau die-

*) der ich noch mehrere später angestellte Versuche anschliessen könnte, welche ein mit den angeführten übereinstimmendes Resultat hatten. Ich habe jedoch beobachtet, dass die Nährflüssigkeiten, sobald die Bacterien sich vollständig am Boden angesammelt hatten (nach einigen Monaten wenigstens), fast wirkungslos waren. Vergl. dazu Bergmann, Deutsche Zeitschrift f. Chir. I, 4 pag. 373 ff. bes. d. Schluss.

selben Symptome bei den Versuchsthieren zu erzeugen, wie mit jenen Flüssigkeiten selbst. Wir haben in allen Versuchen, mit Ausnahme des 14., wo der Tod so rapide eintrat, dass es gar nicht zur deutlichen Ausbildung der Symptome hat kommen können, oberflächliche Entzündung der Haut, die meist von dunkelrother bis schwarzer Färbung begleitet war, und die sich in der Nähe der Injectionsstelle beginnend allmälig über weite Strecken ausbreitete, während sie an den zuerst ergriffenen wieder verschwand; wir haben verschieden starke ödematöse Schwellung des subcutanen Bindegewebes in dem Bereiche der gerötheten Stellen; wir haben Infiltration der Cutis und der darunter liegenden Gewebe mit jungen Zellen; wir haben endlich grosse Mengen Bacterien in der serösen Flüssigkeit des subcutanen Bindegewebes sowohl, wie in dem Gewebe der Haut selbst. Die Abscessbildung tritt dabei fast ganz in den Hintergrund, indem es nur in dem 13. Versuche zu einer grösseren Eiteransammlung kam, während in allen übrigen nur Andeutungen davon vorhanden waren. Es scheint dies darauf hinzudeuten, dass die Abscessbildung, welche in der ersten Versuchsreihe besonders stark dann beobachtet wurde, wenn Eiter zur Infection benutzt wurde, vielleicht zum Theil als eine Wirkung des Eiters als solchen zu betrachten ist. Die Temperatur stieg von dem Beginn der Versuche an in die Höhe, blieb während der Dauer der Entzündung auf einem mehr oder weniger hohen Standpunkt stehen, ging dann mit dem Verblassen der Röthe zur Norm zurück, um kurz vor dem Tode unter dieselbe zu sinken.

Es versteht sich eigentlich schon von selbst, dass diese verschiedenartigen Symptome nicht etwa durch die Nährflüssigkeit an und für sich hervorgerufen worden sein können; doch will ich, um jedem Einwurf zu begegnen, hier noch ein darauf bezügliches Experiment mittheilen.

19. Versuch. Mittelstarkes gelbes Kaninchen.

9. Juli	10 U. — M. 39,5	Injection am linken Rücken von 2 Cctm. vor 24 Stunden bereiteter wässeriger Lösung von Zucker (10%) und phosphorsaurem Ammoniak (0,6%).
	6 U. — M. 39,4	Das Thier ist stets munter, frisst gut; an der Haut in der Nähe der Injectionsstelle ist nichts Abnormes zu entdecken; nur an der Einstichsstelle selbst ist eine kleine Induration.
10. Juli	8 - — - 39,4; 6 U. — M. 39,7	
11. -	9 - — - 39,5; 6 - — - 39,9	
12. -	8 - — - 39,4	
13. -	9 - — - 39,2	
16. -	9 - — - 39,1	

Die zweite Versuchsreihe hat also die Frage, zu deren Lösung sie angestellt worden war, vollständig bejahend entschieden: es muss ein enger causaler Zusammenhang zwischen Bacterien und Gift bestehen. Aber darüber hat sie noch keinen Aufschluss geben können, ob die Bacterien selbst das Gift derselben, ob sie als Individuen eine Noxe sind (Hueter) oder ob sie das Gift etwa nur erzeugen und so erst mittelbar schädlich wirken. Ueber diesen Punkt soll die dritte Versuchsreihe Aufklärung zu verschaffen suchen.

III. Versuchsreihe.

20. Versuch. Grosses graues Kaninchen.

13. Juni	11 U. 15 M.	39,6	Injection an der linken Rückenseite von 2 Cctm. Oedemflüssigkeit vom 7. Versuche der 1. Reihe, welche seit 7. Juni aufbewahrt wird und am 11. Juni mit 2% Carbolsäure in derselben Menge wie im 10. Versuch der 1. Reihe mit Wasser versetzt wurde, sie riecht nach Carbolsäure aber auch zugleich noch eigenthümlich faulig, Farbe schmutzig graubraun; Reaction stark alkalisch; grosse Menge Bacterien von verschiedensten Formen, aber vorzugsweise ganz kleine detritusartige Körperchen, die in sehr lebhafter oscillirender Bewegung begriffen sind; Eigenbewegungen nirgends mehr vorhanden, was besonders an den grösseren Formen deutlich hervortritt.
	6 U. — M.	39,7	
14. Juni	9 - 45 -	40,1	keine Veränderung an der Haut zu
	6 - — -	40,8	bemerken.
			In der Nähe der Injectionsstelle ist ein kleiner Platz geröthet, zwei linsengrosse Stellen darin dunkelroth, hämorrhagisch; die Haut daselbst etwas geschwollen, aus einem Schnitte entleert sich bei Druck eine röthliche Flüssigkeit, die einige rothe Blutkörperchen aber keine Bacterien enthält.

15. Juni	10 U. — M.	40,6	Die angegebene Stelle ist intensiv geröthet, am Bauche fühlt man subcutane Verhärtungen, doch ist die Haut nicht verändert.
15. Juni	6 U. — M.	40,8	Das Thier hält beim Laufen das linke Bein in die Höhe. Aus einem neuen Schnitte an der gerötheten Hautstelle entleert sich seröse Flüssigkeit mit Blut gemischt, worin keine Bacterien vorhanden sind.
16. Juni	9 U. 30 M.	40,3	Hält das linke Hinterbein ganz steif; eine weitere Hautveränderung ist nicht zu bemerken; die kleine geröthete Stelle blasst ab.
17. Juni	9 U. 30 M.	40,6	Das Thier ist nach der linken Seite ganz krumm gezogen, man fühlt tiefliegende Abscesse in der linken Weiche.
	6 U. — M.	41,1	
18. Juni	9 - — -	40,7	Die früher geröthete Stelle ist vollständig abgeblasst.
	6 - — -	40,7.	

19. Juni 6 Uhr Morgens sterbend; wird getödtet.

Section sofort.

Auf der linken Seite bis über die Brust, den Rücken und den linken Oberschenkel grosse Abscesse, meist mit käsigem, theils auch mehr serösem Inhalt.

Im Darm nichts Abnormes; Niere fleckig anämisch; Milz dunkel, nicht vergrössert.

In dem Eiter viel Detritus, den man wohl mit Bacterien verwechseln könnte.

In dem Bindegewebe der Haut in der Nähe der Abscesse sind reichliche Mengen von jungen Zellen vorhanden, aber Bacterien nicht mit Sicherheit nachzuweisen.

Resultat. Der Versuch kann nur richtig gewürdigt werden im Vergleich mit Versuch 10 der ersten Reihe. Die beiden Versuchsthiere waren an Grösse und Stärke vollkommen gleich; beide waren vor dem Versuche gesund; beiden wurde dieselbe Menge von derselben Flüssigkeit auf dieselbe Weise eingespritzt, es bestand nur der einzige Unterschied, dass in Versuch 10 eine gewisse Menge Wasser, in diesem aber ebenso viel 2% Carbolsäurelösung der Infectionsflüssigkeit zugefügt worden war. Bei jenem war die Wirkung

so fulminant, dass gar keine Temperaturerhöhung eintrat, sondern das Thier bei fortwährend sinkender Temperatur nach 18 Stunden schon todt gefunden wurde; hier stieg die Temperatur sehr langsam und erreichte erst nach 36 Stunden ihr Fastigium mit 40,8 (1,2 Differenz). Auch erst um diese Zeit wurde die erste Andeutung einer localen Entzündung bemerkt, die allerdings in der Nähe der Injectionsstelle ganz den specifischen Charakter an sich trug, welchen sie jedoch bald wieder ablegte, so dass das Gesammtbild der Erkrankung doch von den in der 1. und 2. Versuchsreihe beschriebenen Affectionen durchaus verschieden ist. Sehr bemerkenswerth ist, dass weder am 14. noch am 16. in dem Oedem aus der gerötheten Stelle Bacterien aufgefunden wurden, die doch in den früheren Versuchen nie fehlten. Ob die grossen Abscesse am Bauch und an dem linken Schenkel von der Infection oder etwa von der Carbolsäure hervorgerufen wurden, lässt sich nicht sicher entscheiden, jedenfalls fehlte aber die charakteristische Hautröthe und man darf wohl sagen, dass hier das Gift durch die Carbolsäure entschieden abgeschwächt worden ist, und da in dem Tode der Bacterien eine manifeste Wirkung der Carbolsäure vorhanden ist, so darf man wohl schliessen, dass die Abschwächung der Wirkung durch die Tödtung der Bacterien hervorgerufen worden ist. Woher nun aber die eingetretene Wirkung? Es muss offenbar neben den Bacterien eine Substanz vorhanden gewesen sein, welche im Stande war eine specifische (erysipelatöse) Entzündung zu Stande zu bringen, die aber nur für kurze Zeit wirkte, und dann durch Elimination aus dem Körper oder durch sonstige Processe unschädlich gemacht wurde.

21. Versuch. Erwachsenes männliches Kaninchen.

19. Juni	6 U. Abds.	39,7	Injection am linken Rücken von 2 Cctm. wässerigem Extract von dem eingekochten Oedem vom 11. Versuche der ersten Reihe.
19. Juni	7 U. — M.	39,75	
	8 - 45 -	39,8	
20. -	9 - 45 -	40,05	An der Haut keine Veränderung,
-	6 - 30 -	39,8	Indurationen in der linken Weiche
21. -	9 - 30 -	39,9	
	6 - 45 -	40,1	
22. -	9 - — -	39,9	Abscesse in der linken Weiche deutlich zu fühlen
	8 - — -	40,6	die linke Seite des Bauches ist ge-

			röthet und daselbst deutliche Abscessbildung vorhanden.
23. Juni	10 U. — M.	40,3	
24. -	6 - 30 -	40,6	Die Abscesse verbreiten sich weiter über den Bauch
25. -	9 - — -	40,3	
	6 - 30 -	40,6	bewegt das linke Hinterbein schlecht; die rechte Seite des Bauches zeigt hochgeröthete Haut; darunter Infiltrate, ein Abscess zieht sich nach dem linken Hodensack zu, der bedeutend ödematös angeschwollen ist.
26. Juni	8 U. — M.	40,8	Aus einem Stich in den linken Hodensack entleert sich etwas Blut und seröse Flüssigkeit — man sieht eine mässige Anzahl rother Blutkörperchen und etwa zweimal so viele Bacterien. Aus einem Einschnitt in die immer mehr sich röthende Bauchhaut entleert sich nur Blut, welches reichlich körnige weisse Blutkörperchen enthält, aber keine Bacterien.
	7 U. — M.	40,4	Die Röthe der rechten Bauchseite wird immer intensiver.
27. Juni	8 U. — M.	39,7	
	6 - — -	40,4	Unter der gerötheten Haut sind dicke Abscesse zu fühlen.
28. Juni	10 - 30 -	40,2	Die Röthe ist nicht weiter gegangen, sie hält sich genau an die unterliegenden Abscesse.
30. Juni	7 U. Abds.	40,5	Die Röthe ist ganz verschwunden, die Abscesse werden immer dicker. Das Thier ist wieder viel munterer.
1. Juli	9 U. — M.	39,8	
2. -	5 - 30 -	39,9	Die Abscesse immer noch unverändert vorhanden; das Thier ist aber sehr munter und nimmt zu.
5. -	9 - — -	39,6	

16. Juli. Das Thier ist merklich dicker geworden; die Abscesse sind immer noch vorhanden, scheinen aber in keiner Weise zu geniren.

Resultat. Das Versuchsresultat ist nicht so ohne Weiteres in

die Augen fallend. Die injicirte Flüssigkeit erregte eine eiterige Entzündung im subcutanen Bindegewebe, die schon am ersten Tage bemerkt wurde; am dritten Tage erst erscheint auch Röthung der Oberfläche, die jedoch wenig intensiv ist und erst nach weiteren drei Tagen eine hochgradige wird; die Röthe verbreitet sich auch etwas weiter, es treten aber keine so dunkelrothe bis schwarze Stellen auf, wie in den Versuchen der beiden ersten Reihen. Ein Oedem tritt nur am Hodensack auf und hier werden auch wenige Bacterien gefunden, während in dem aus der gerötheten Bauchhaut entnommenen Blute keine vorhanden sind. Die Temperatur stieg nach der Injection um ein Geringes, aber erst vom dritten Tage an, wo auch die Röthe der Haut bemerkt wurde, kann man sie eigentlich als fieberhaft bezeichnen; später mit dem Aufhören des Fortschreitens der Entzündung kehrt sie wieder zur Norm zurück. Es ist also gleich von Anfang an eine sowohl temperaturerhöhende als auch besonders entzündungserregende Ursache vorhanden gewesen; die Entzündung nimmt auch die Charaktere der specifischen Infection an, aber nur in sehr geringem Grade. Eine grössere Menge Bacterien war nicht vorhanden, es muss also ausser diesen ein in Wasser lösliches Gift in der Infectionsflüssigkeit vorhanden gewesen sein, welchem eine, wenn auch geringe, specifische Wirkung zukam. Die im Oedem des Hodensackes beobachtete nur kleine Menge Bacterien mag so zu erklären sein, dass durch das kurze Zeit dauernde Kochen die Bacterien nicht sämmtlich getödtet wurden (Pasteur*), Hoffmann**), Polotebnow***), dass die wenigen in der Injectionsflüssigkeit vorhandenen sich etwas vermehrten, dass sie aber durch das Kochen doch so gestört waren, dass es zu einer bedeutenden Vermehrung nicht kam. Unmöglich ist es nun aber, den Einfluss, welchen diese geringe Menge Bacterien ausübte, genau zu bestimmen und von der Wirkung des Giftes in Abrechnung zu bringen.

22. Versuch. Kleines, weisses Kaninchen.

21. Juni	9 U. 30 M.	39,3	Injection am linken Rücken von 2 Cctm. künstlich mit Bacterien bepflanzter Nährflüssigkeit, welche längere Zeit unter fortwährendem Ersatz des verdunstenden Wassers gekocht worden war. Man sieht darin viele Bacterien,

---

*) Pasteur, Annal. de Chemie et de Physique. III. S. LXIV.

**) Hoffmann, Bot. Zeitung. 1869. Nr. 15—26.

***) Polotebnow, Mikroskop. Untersuch. v. Wiesner. 1872. pag. 129 ff.

			theils in Haufen, theils isolirt; ein Kriterium, ob sie lebend oder todt seien, giebt es natürlich nicht.
	12 U. 15 M.	40,0	
	6 - 45 -	39,4	
22. Juni	9 - — -	40,0	Auf der linken Seite des Bauches, nicht mit der Injectionsstelle zusammenhängend, befindet sich eine handtellergrosse, intensiv geröthete Stelle, wo die Haut sich etwas geschwollen anfühlt.
	8 U. — M.	40,4	Die Hautröthe wird immer intensiver.
23. Juni	10 - — -	40,2	Ein Tröpfchen Oedem aus der gerötheten Hautstelle zeigt nur einige rothe Blutkörperchen, k e i n e Bacterien.
24. Juni	6 U. 30 M. Ab.	39,0	Die Röthe ist nur ein wenig weiter gegangen; beginnt schon abzublassen.
25. Juni	9 U. — M.	39,6	Das Thier ist sehr abgemagert
	6 - 30 -	39,7	die Röthe blasst überall ab.
26. Juni	8 - — -	38,3	Die Röthe hat überall einem gelben Ton Platz gemacht.
	12 Uhr todt.		

Section um 1 Uhr.

Auf der linken Seite entsprechend den früher gerötheten Stellen befinden sich kleine flächenhaft ausgebreitete Eiteransammlungen, die tieferen Gefässe dieser Seite blutreich; sonst nichts Abnormes.

Resultat. Es treten alle Zeichen einer ausgeprägten erysipelatösen Infection auf, aber die Hautröthe beschränkt sich auf eine kleinere Stelle, schreitet nicht viel weiter fort und blasst bald ab, es kommt auch nicht zu der bekannten dunkelblaurothen, hämorrhagischen Färbung; dagegen ist Oedem des subcutanen Bindegewebes ebenfalls vorhanden, aber wieder keine Bacterien, die demnach sämmtlich durch das lange fortgesetzte Kochen getödtet worden waren. Leider war das noch sehr junge und schwache Thier von dieser geringen Affection schon so herunter gekommen, dass es starb, ein kräftigeres würde sicher den Eingriff überlebt haben. — Es war hier also auch nach Tödtung der Bacterien noch ein Gift vorhanden, welches die specifische Wirkung ausübte.

23. Versuch. Mittelstarkes, weisses Kaninchen.

2. Juli	9 U. — M.	39,2	Injection am linken Rücken von 2 Cctm. mit Bacterien am 4. Juni besäter Nähr-

		flüssigkeit, welche mit 1 Cctm. 2% Carbolsäure versetzt und eine Zeitlang stehen gelassen worden waren; dann war noch 1 Cctm. Aq. dest. zugesetzt und die ganze Masse bis auf 2 Cctm. eingekocht worden. Grosse Mengen runder und länglicher (ovaler) Bacterien waren zu erkennen.
	6 U. — M. 39,7	
3. Juli	9 - — - 39,6	
	5 - 30 - 39,8	An der Injectionsstelle etwas Schwellung.
4. Juli	9 - — - 39,6	In der Nähe der Injectionsstelle eine kleine, leicht geröthete Hautstelle, die sich auch geschwollen anfühlt.
	6 U. — M. 39,8	Die Röthe ist sehr deutlich.
5. Juli	9 - — - 39,8	
	6 - 30 - 39,9	munter; die Röthe ist schon wieder verschwunden, aber die Infiltration noch vorhanden.
6. Juli	9 U. — M. 39,8	Aus einem Schnitte in die infiltrirte Hautpartie entleert sich bei Druck eine röthliche Flüssigkeit, welche eine mässige Menge rother Blutkörperchen, aber keine Bacterien enthält.
7. Juli	9 U. — M. 39,7	Auch nach der Sacralgegend zu sind einige kleine Absesse, über denen die Haut leicht geröthet ist.
8. Juli	9 U. — M. 40,0	An der Einspritzungsstelle bildet sich ein immer dickerer Abscess.
	6 - — - 40,0	das Thier ist wohlgenährt und munter. Aus einem grossen Einschnitt in den Abscess entleert sich nur Blut, welches keine Bacterien enthält.
9. Juli	9 U. — M. 39,7	Das Thier ist munter, frisst gut und nimmt zu; der Abscess bleibt unverändert bestehen.
13. -	9 - — - 39,7	
16. -	9 - — - 39,6	

Resultat. Dieselbe Menge derselben Flüssigkeit, welche rein bei anderen Thieren sehr schnell Infection erzeugte und den Tod herbeiführte, hat es also hier, nachdem alle Bacterien getödtet waren, weder zu einer intensiven Infection noch zum tödtlichen

Ausgang gebracht; aber doch war, wenn auch die Temperatursteigerung fast ganz fehlte, eine Entzündung in der Nähe der Einspritzungsstelle und sogar auch etwas entfernter nach der Sacralgegend zu mit Röthe der Haut und Oedem des subcutanen Bindegewebes vorhanden, in welchem letzteren jedoch die Bacterien fehlten. Die an Erysipel wenigstens erinnernde Affection breitete sich aber nicht weiter aus und führte nur zu einer vorübergehenden Alteration des Wohlbefindens. Also auch hier wieder eine, wenn auch geringe, Wirkung ohne Bacterien.

Die Resultate dieser dritten Versuchsreihe lassen ohne Zweifel noch Manches an Deutlichkeit zu wünschen übrig, und es gehörte wohl eine viel grössere Experimentenreihe dazu, um in der vorliegenden Frage volle Klarheit zu schaffen. Ich glaube jedoch, dass auch diese kleine Anzahl von Versuchen schon genügen wird, um wenigstens eine allgemeine Vorstellung von dem Verhältniss zwischen Bacterien und Gift zu geben. So viel ist sicher und geht aus allen Versuchen hervor, dass mit der mehr oder weniger vollständigen Tödtung der Bacterien in den Infectionsflüssigkeiten eine ganz eclatante Abschwächung ihrer Wirkung Hand in Hand geht; aber ganz aufgehoben wird sie dadurch nicht. Es tritt trotzdem Hautröthe, Oedem, Zelleninfiltration auch ohne Bacterien ein, nur bleibt die Affection auf eine kleinere Hautpartie beschränkt, greift nicht sehr weit um sich und verschwindet, wenigstens was die eigentlich erysipelatösen Symptome angeht, bald wieder, es ist also gerade das Fortschreiten, das immer wieder von Neuem Erzeugtwerden des erysipelatösen Reizes, welches den bacterienhaltigen Flüssigkeiten allein zukommt. Um diese beiden Thatsachen in Einklang zu bringen, sehe ich nur die eine Möglichkeit, anzunehmen, dass nicht sowohl die Bacterien selbst als Individuen das Gift darstellen, sondern dass durch ihren Lebensprocess ein Stoff gebildet wird, der erst die direct giftige Substanz darstellt. Damit wäre die geringe Wirkung der Infectionsflüssigkeiten nach dem Tode der Bacterien erklärt, damit wäre zugleich erklärt, wie durch die Gegenwart der Bacterien die Affection immer weiter ausgebreitet und neuangefacht wird, indem immer wieder neues Gift von denselben geliefert wird. —

Die Lehre von der Contagiosität des Erysipels ist nicht neu; sie fasste zuerst in England Fuss, wo, wie **Volkmann** sagt, es gegenwärtig kaum noch einen Chirurgen von Fach geben dürfte,

der nicht von der Contagiosität überzeugt wäre, auch in Frankreich huldigt nach dem Rapport sur les progrès de la Chirurgie en France (Paris 1867) die Mehrzahl der Chirurgen dieser Ansicht. In Deutschland sollen noch die Zweifler überwiegen. Die Contagiositätslehre wird gestützt nicht nur durch viele Fälle, wo Leute, die mit einem an Erysipel Leidenden in Berührung gekommen waren, besonders Wärter, Anverwandte etc., ebenfalls an Erysipel erkrankten, sondern auch durch einige, wenn auch wenige, so doch sicher constatirte Fälle von Verbreitung der Rose durch die Vaccination. Man hat auch versucht durch Impfung das Erysipel auf Gesunde zu übertragen, ohne jedoch bis jetzt zu einem Ziele damit gekommen zu sein.

Ueber die Natur des supponirten Giftes hat man kaum Vermuthungen gehabt, bis in der allerneuesten Zeit durch mehrere rasch auf einander folgende Beobachtungen über das Vorkommen niederer Organismen, besonders bei den sog. septischen Wundkrankheiten, die Aufmerksamkeit der Aerzte immer mehr auf diese Wesen gelenkt wurde.

Hueter*) war wohl der Erste, welcher auch das Erysipel, wenigstens soweit es von Wunden ausgeht, durch die Einwanderung von Monaden in die Cutis entstehen liess. Er formulirt seine Meinung scharf in folgenden Worten: „Die Wunddiphtheritis und das Wunderysipel entstehen durch Einwanderung der Monaden in die lebenden Gewebe,“ für die sie, wie er kurz vorher sagt, als Individuen eine Noxe, ein entzündliches Irritament sind. Seine Behauptungen wurden, soweit sie den factischen Befund angehen, von Nepveu**) bestätigt, der in vier Fällen theils traumatischen, theils sg. spontanen Erysipels Bacterien (Bact. punct. Ehbg.) beobachtet haben will.

Beide Forscher stimmen in der Charakterisirung der von ihnen aufgefundenen Organismen überein, denn die Monaden Hueter's sowohl wie das Bacterium punctum gehören offenbar zu der Gruppe der von Cohn***) sogenannten Kugelbacterien, Microsphaerae, von denen der genannte Forscher folgende Beschreibung giebt:

Microsphaera (Kugelbacterie).
Familie der Schizomyceten, Gruppe der Bacteriaceae.

„Zellen farblos, sehr klein, kugelig oder sphäroidisch, in der

*) Hueter, Sammlung klin. Vorträge Nr. 22.

**) Nepveu, Gaz. méd. de Paris. 1872. Nr. 3 (Centralblatt 1872. Nr. 19).

***) Cohn, Virch. Arch. LV, 1. u. 2. Heft. Vgl. übrigens dessen eben erschienene Untersuchungen über Bacterien in seinen Beiträgen zur Biologie der Pflanzen, 2. Heft.

Regel unbewegt, durch Theilung oder Abschnürung zu 2, 4—8 oder mehrgliederigen, rosenkranzförmigen Ketten vermehrt, durch Verschiebung zu unregelmässigen Gruppirungen, in Folge fortgeschrittener Vermehrung zu zahlreichen Zellhäufchen oder Colonien entwickelt, oder durch schleimige Intercellularsubstanz zu zooglöaartigen Massen verbunden, vielleicht Dauerzellen bildend."

Auch die von mir in dem Inhalte der menschlichen Erysipelblase beobachteten Gebilde entsprechen, wie aus der früher gegebenen Beschreibung hervorgeht, genau der eben erwähnten Aufstellung Cohn's; bei den geimpften Thieren habe ich aber neben rundlichen, besonders in dem subcutanen Oedem auch längliche Formen gesehen, die jedoch nie den Durchmesser eines rothen Blutkörperchens an Länge übertrafen und niemals Eigenbewegungen zeigten. Auch in meinen Züchtungsgläschen habe ich dieselben Formen künstlich gezogen, ohne je, selbst nach Monate langem Aufbewahren, eine Eigenbewegung auftreten zu sehen. Diese länglichen Formen dürften sich vielleicht als vor der Theilung stehende, und daher in die Länge gedehnte Kugelbacterien erklären lassen, was um so eher zulässig scheint, als ich sehr häufig die länglichen Körperchen mit welligen Seitencontouren gesehen habe, wodurch der Anschein erweckt wurde, als seien sie aus zwei oder drei runden Formen zusammengesetzt — oder wollten sich in solche auflösen.

Mit grosser Freude habe ich die kürzlich erschienene vorläufige Mittheilung Bollinger's*), Zur Pathologie des Milzbrandes, in Empfang genommen, worin der Autor constatirt, dass die Bacteridien des Milzbrandes aus ähnlichen Kugelbacterien hervorgehen, wie ich sie nach Cohn oben charakterisirt habe, und dass die länglichen Gebilde nicht homogen sind, sondern sich bei starker Vergrösserung und Anwendung künstlicher Methoden aus Kugelbacterien zusammengesetzt zeigen. Bollinger findet die isolirten Kugelbacterien stets in dem Milzbrandblute, auch dann, wenn die Bacteridien sich noch nicht entwickelt haben und löst auf diese Weise alle zwischen den einzelnen Autoren bestehenden Widersprüche in Bezug auf die Relation zwischen Milzbrandgift und diesen Gebilden zu Gunsten der Parasitenlehre.

Mag es sich nun mit der Entstehung der Bacteridien des Milzbrandes und der von mir beobachteten länglichen Körperchen verhalten wie es will, so scheint mir doch soviel jedenfalls sicher und wird auch von Bollinger noch besonders hervorgehoben, dass

---

*) Bollinger, Centralblatt für die med. Wissenschaften. 1872. Nr. 27.

diese Gebilde von den meist grösseren, oft bedeutend viel grösseren und wenigstens zu gewissen Zeiten mit sehr lebhafter Eigenbewegung begabten Cylinderbacterien, welche, wie aus den Untersuchungen von Rindfleisch*), Cohn**) u. A. doch mit grosser Wahrscheinlichkeit hervorgeht, allein die stinkende Fäulniss erregen, durchaus verschieden sind.

Danach bin ich also geneigt, auch für die Bacterien des Erysipels der besonders von Cohn ausgesprochenen Ansicht, wonach alle oder doch die meisten pathogenen Bacterien in die Klasse der Kugelbacterien gehören sollen, beizutreten, vorausgesetzt, dass die von mir beobachteten länglichen Gebilde in der einen oder anderen Weise in den Entwicklungsgang der Mikrosphaeren eingefügt werden können.

Fügen wir nun die Beobachtungen der anderen Forscher zu unseren Resultaten, wie sie sich aus den drei Versuchsreihen ergeben, hinzu, so sind wir, glaube ich, berechtigt, das Erysipel oder doch wenigstens das epidemisch auftretende Wunderysipel den parasitären Krankheiten zuzurechnen. Man hat zwar gesagt, die Frage nach dem Verhältnisse der Pilzentwicklung zur Aetiologie der Krankheiten sei noch nicht spruchreif und ich gebe das gerne zu; ich bin auch weit davon entfernt zu glauben, dass durch die angeführten Experimente die Frage nach der Aetiologie des Erysipels definitiv beantwortet sei — sie sollen vielmehr nur der Anfang des Versuchs einer rationellen Beantwortung derselben sein, — aber trotzdem sehe ich doch nicht ein, weshalb wir aus den bis jetzt gewonnenen Thatsachen nicht schon Schlüsse ziehen sollten, sobald wir uns nur immer gegenwärtig halten, dass wir damit keine unfehlbaren Dogmen aufstellen wollen.

Fassen wir nun nochmals die aus den drei angeführten Versuchsreihen gewonnenen Resultate kurz zusammen, so geht, wie mir scheint, vor allen Dingen daraus hervor, dass das erysipelatöse Gift in einer sehr engen Beziehung zu den bei Erysipelatösen gefundenen Bacterien stehe. Die Bacterien fanden sich nicht nur in der ursprünglichen vom Menschen stammenden Flüssigkeit, sondern auch bei den Thieren, die künstlich inficirt worden waren; sie fanden sich hier vorzugsweise massenhaft in dem an der afficirten Hautstelle vorhandenen Oedem, welches wiederum bei Weitem die giftigste Wirkung auf Andere ausübte. Es war ferner möglich,

*) Rindfleisch, Virch. Arch. LIV, Heft 3.

**) Cohn, Schlesische Gesellschaft für vaterländ. Cultur, Sitzgsber. vom 14. Febr. 1872.

durch künstlich gezüchtete Bacterien die prägnantesten und schwersten Krankheitssymptome hervorzurufen, während in einzelnen Versuchen die Schwere der vorhandenen Symptome mit der Entwicklung der Bacterien ganz gleichen Schritt hielt. Ein directer causaler Zusammenhang zwischen Gift und Bacterien lässt sich also wohl schwerlich läugnen, aber es bleibt immer noch die Frage zu entscheiden, stellen die Bacterien selbst das giftige Princip dar, oder erzeugen sie nur die infectiöse Substanz?

Die dritte Versuchsreihe zwingt uns, wie ich bei der Gesammtbesprechung ihrer Resultate des Näheren auseinandergesetzt habe, zu der Annahme, dass nicht die Bacterien mit dem Gifte identisch sind, sondern dass sie dasselbe nur erzeugen. Aber auch aus den übrigen Versuchsreihen lassen sich Thatsachen anführen, welche mit Entschiedenheit für diese Erklärung sprechen. Wären die Mikrosphären mit dem Gifte identisch, würde also blos ihre Anwesenheit, oder, wie Bollinger für die Milzbrandbacterien annimmt, die mit ihrer Lebensthätigkeit verbundene Absorption des Sauerstoffes des Blutes die Noxe für den Organismus darstellen, dann müssten die kleinen Körperchen sich stets im Blute der erkrankten Individuen in um so grösserer Anzahl finden, je intensiver die Erscheinungen der Infection, da sich sonst die schon vor der localen Entzündung meistens auftretenden Allgemeinerscheinungen (Fieber, Gehirnsymptome) nicht erklären liessen, es dürfte vor allen Dingen niemals eine Wirkung eintreten, sobald die in der Infectionsflüssigkeit vorhandenen Bacterien durch irgend ein Mittel getödtet worden sind, und doch haben wir eben in der dritten Versuchsreihe zum Theil sehr prägnante specifische Wirkungen eintreten sehen. Alle diese Erscheinungen lassen sich nur so erklären, dass man annimmt, die Bacterien erzeugen durch ihre vegetative Thätigkeit irgend einen Secretstoff, der erst das wirksame Gift darstellt. Es wird also bei jeder Injection eine gewisse Menge des fertigen Giftes eingeführt — und daher die erste sofort eintretende Wirkung, daher auch die Wirksamkeit der in der dritten Reihe benutzten Flüssigkeiten; hat diese Menge Gift ihre Wirkung geäussert, und ist sie durch den Stoffwechsel wieder eliminirt oder sonst wie unschädlich gemacht worden, so kann jede Spur der Infection wieder verschwinden (die unverändert bestehenden Abscesse bei vollem Wohlsein der Thiere [Vers. 21 u. 23] können kaum noch als eine Schädlichkeit betrachtet werden*) und das Individuum ad integrum

---

*) Die Abscesse sind später gänzlich resorbirt worden, und das eine wenig-

restituirt werden; sind aber zugleich Bacterien mit eingeführt worden, die sich nun unter günstigen Bedingungen schnell vermehren, so wird immer wieder von Neuem die giftige Substanz gebildet und der Krankheitszustand zieht sich dadurch immer mehr in die Länge und führt bei den inficirten Thieren immer zum Tode.

Ich bin natürlich weit davon entfernt, die soeben vorgetragene Meinung über die Wirkungsweise der Bacterien schon als eine vollkommen gesicherte Behauptung anzusehen; ich betrachte sie vorläufig noch als eine Hypothese, welche die bekannten Erscheinungen am besten erklärt, und der es nicht an stützenden Thatsachen aus der Naturgeschichte der Bacterien fehlt.

Dass mit dem Lebensprocesse der Schizomyceten überhaupt die Zersetzung eiweissartiger Substanzen und im Allgemeinen überhaupt Aenderungen der chemischen Natur der Nährsubstanz unzertrennlich verbunden sind, ist durch eine lange Reihe von Untersuchungen von Pasteur und Lemaire*) an bis jetzt (zuletzt Cohn und Rindfleisch) sicher nachgewiesen; es ist aber ebenso, besonders durch Cohn**), der Nachweis geliefert, dass durch die Vegetation ganz bestimmter, auch zur Gruppe der Kugelbacterien gehöriger Schizomyceten ganz bestimmte chemische Substanzen (roth***), blau, grün, gelb gefärbte) gebildet werden — Alles Thatsachen, die wesentlich zur Stütze obiger Hypothese dienen können.

Zu denselben Anschauungen über das Verhältniss der Bacterien zu den mit ihnen zusammenhängenden Krankheiten ist schon früher Tiegel gekommen, bei seinen Untersuchungen über die durch das Microsporon septicum (Klebs) verursachten septicämischen Wundkrankeiten; von Bergmann†), dem sich auch Ravitsch an-

---

stens der Thiere hat seitdem schon eine zahlreiche, kräftige Nachkommenschaft gezeugt.

*) Lemaire, de l'acide phénique. Paris 1865.

**) und neuerdings Schroeter in Cohn's Beiträgen zur Biologie der Pflanzen. 2. Heft pag. 109 ff.

***) Ich selbst habe vor einiger Zeit einen hierher gehörigen Fall von sogenannter Monas prodigiosa zu untersuchen Gelegenheit gehabt, wo in bekannter Weise zum Schrecken der Hausfrau alle an einem bestimmten Orte aufbewahrten Speisen, besonders Kartoffeln, Fleisch etc. bald einen rothen, blutähnlichen Ueberzug erhielten. Die Untersuchung der rothen Masse, die ich mit Erfolg auf Kartoffeln und Brot säte, zeigte eine grosse Masse farbloser Bacterien, die in einer diffus roth gefärbten Flüssigkeit schwammen. Einige durch Zufall mit abgerissene Muskelstückchen zeigten ebenfalls eine diffuse rothe Färbung.

†) Neuerdings hat Bergmann diese Ansicht vollständig acceptirt, und identificirt sein Sepsin mit dem durch Bacterien in faulenden Substanzen erzeugten putriden Gifte. S. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. I, 4.

schliesst, wird diese Wirkung der Bacterien wenigstens als möglich zugegeben, während Cohn den von ihm bei den Pocken gefundenen Mikrosphaeren eine ganz gleiche Rolle in Rücksicht des Pockengiftes zutheilt.

Was nun die Art der Wirkung des von den Bacterien erzeugten Giftes im Allgemeinen angeht, so würden wir sie uns beim Erysipel zu denken haben ähnlich wie bei den acuten Exanthemen, wo wir auch durch ein und dasselbe Gift einerseits die Allgemeinwirkung, die sich in Fieber etc. documentirt, andererseits die specifische Erkrankung der Haut hervorgebracht sehen oder wie beim Typhus abdominalis, wo neben den sehr heftigen Allgemeinerscheinungen die specifische Erkrankung des Darmtractus als ein Effect desselben Giftes angesehen werden muss.

Es entsteht nun aber die Frage, wie verhalten sich die Parasiten der einzelnen Krankheiten zu einander, sind sie verschieden und wodurch? Bei der Neuheit der ganzen Angelegenheit und bei der eben erst beginnenden exacten Bearbeitung derselben kann man jetzt natürlich noch keine irgend wie sicher begründete Antwort auf obige Fragen geben, aber doch muss man a priori auf eine Verschiedenheit der Körper aus der Verschiedenheit ihrer zu Tage tretenden Wirkungen schliessen. Der Umstand, dass ich durch meine Bacterien immer nur specifisch-erysipelatöse Affectionen erzeugen konnte, spricht entschieden zu Gunsten dieser Annahme und die schon früher erwähnte Thatsache, dass man in denselben Flüssigkeiten durch die eine Sorte Bacterien constant rothe, durch eine andere constant grüne etc. Färbungen erzielen kann, macht dieselbe doppelt plausibel, während auf der anderen Seite der klinisch angeblich öfters beobachtete Umstand, dass durch dieselbe oder doch ganz ähnliche Infection bei dem einen Individuum z. B. Pyämie, bei dem anderen aber Erysipel erzeugt werde, für eine Identität beider Formen zu sprechen scheint. Es würde sich also nun zunächst darum handeln, den Pyämiepilz (Roser), den Erysipelpilz etc. genauer zu bestimmen. Bei dem jetzigen Standpunkte der botanischen Kenntnisse von den Schizomyceten ist an eine Aufklärung von dieser Seite nicht zu denken, und auf morphologische Unterschiede müssen wir wohl vorläufig noch verzichten, wohl aber wäre es vielleicht möglich, dass das pathologische Experiment zu Lösung dieser Frage nicht unwichtige Aufschlüsse beibringen könnte. Die Schizomyceten finden sich in grossen Mengen überall da, wo organische Substanzen verwesen, und zwar nicht nur die nach unseren jetzigen Vorstellungen die Fäulniss überhaupt erst bewirkenden

Cylinderbacterien, sondern auch die als Krankheits-Erreger zu betrachtenden Mikrosphären (Kugelbacterien). Ich meine nun, dass es vielleicht möglich wäre durch künstlich erregte Fäulniss und verschiedene Modification der Versuchsbedingungen in dem einen Falle vorzugsweise die Erreger dieser, in dem anderen die jener Krankheit zu erzeugen, wodurch schon ein bedeutender Schritt weiter zum Verständniss dieser Processe gethan wäre.

In der Literatur finden wir für diese Seite der Infectionsfrage nur wenig Material. Seither haben sich die Autoren ausschliesslich mit den speciell zur Septicämie gehörigen Krankheitserscheinungen beschäftigt und dieselben auch künstlich durch Injection der verschiedensten faulenden Substanzen erzeugt, aber die übrigen Wundkrankheiten haben keine Berücksichtigung erfahren. Man machte auch dabei keine Unterschiede zwischen den faulenden Substanzen, sondern nannte das ganze in Folge der Infection mit irgend welchen faulenden Stoffen entstehende Krankheitsbild das der putriden Infection. Nun muss es aber doch von vornherein auffallen, dass so viele widersprechende Ansichten über die wesentlichen und pathognomonischen Symptome und pathologischen Befunde zu Tage gefördert wurden. Die Einen betonten die bis zu Ekchymosirung und förmlicher Diphtheritis sich zuweilen steigernde Enteritis als nie fehlenden Befund, andere Autoren dagegen fanden die Darmentzündung entweder nie oder doch nicht in allen Fällen, einige haben Entzündungen seröser Häute und Hyperämie mit Ekchymosen in den inneren Organen gefunden, während andere sie überhaupt gar nicht oder nur unter besonderen mit der putriden Infection nicht direct zusammenhängenden Verhältnissen beobachteten; die Milz wird von den einen stets bedeutend vergrössert gefunden, andere haben keine oder nur unbedeutende Veränderungen an ihr wahrgenommen; von den einen werden die Symptome von Seiten des Nervensystems (tetanische Krämpfe, Koma etc.) besonders betont, welche von anderen gar nicht oder doch nicht immer beobachtet wurden u. s. w.

Es geht wohl, wie mir scheint, aus alle dem hervor, dass es überhaupt kein einheitliches Krankheitsbild der putriden Infection giebt, sondern dass je nach der angewandten faulenden Substanz, d. h. nach meiner Ansicht je nach der Verschiedenheit der angewandten Bacterien, bald diese, bald jene Symptomengruppe in den Vordergrund des klinischen und anatomischen Bildes tritt.

Was nun speciell das Erysipel angeht, so sind zwar Abscesse an der Injectionsstelle und Verjauchung des Bindegewebes sehr häufig beobachtet worden, aber doch nicht die charakteristischen

erysipelatösen Erscheinungen, wie ich sie erzielt habe. Nur unter den Versuchen von Ravitsch finde ich auch zwei angeführt (l. c. Vers. 28 pag. 52 und Vers. 62 pag. 71), welche mit den meinigen in der ersten Versuchsreihe grosse Aehnlichkeit haben und von denen ich den charakteristischsten kurz anführen will.

Im 28. Versuche wird einem Hunde eine durch Fleischmacceration gewonnene putride Flüssigkeit (1 Unze!) unter die Haut gespritzt. An der Einspritzungsstelle erscheint an demselben Tage eine ödematöse Geschwulst, die bis zum nächsten Tage sehr bedeutend wächst und sich über die ganze Brust verbreitet. Zugleich mit dem Auftreten der Geschwulst ist die Temperatur bedeutend in die Höhe gegangen. Am Nachmittage wird constatirt, dass die Haut über der ödematösen Stelle dunkelroth gefärbt ist (doch waren vorher keine Bemerkungen über die Haut gemacht worden, so dass es unentschieden bleibt, ob eine Röthung der Haut nicht schon früher vorhanden war). Bei der Section des noch am selben Abend gestorbenen Thieres wird ausser körnigem Zerfall der Leber und Nierenepithelien und Hyperämie des Gehirnes nichts Abnormes gefunden. Die Oedemflüssigkeit enthält eine Menge runder mit Körnern angefüllter Zellen, freie Körner, junge Bacterien und Hämoglobinkrystalle. Ravitsch versteht unter Bacterien wie die meisten (relativ) älteren Autoren, besonders die Cylinderbacterien der Fäulniss; es möchten also vielleicht seine jungen Bacterien mit den von mir beobachteten länglichen Formen übereinstimmen, während wohl jetzt Niemand mehr darüber im Zweifel sein wird, dass die von ihm daneben erwähnten Körner nichts Anderes als Kugelbacterien sind. Bemerkenswerth und für meine Ansicht von der Verschiedenheit der Bacterien wichtig scheint mir noch die Thatsache, dass gerade bei vier anderen mit derselben Flüssigkeit vorgenommenen Experimenten eine völlige Abwesenheit jeglicher Veränderungen im Darm, an den serösen Häuten und in den Organen (mit Ausnahme der körnigen Trübung der Epithelien der Niere und Leber) und nur bei der einen Injection in die Vena jugularis eine stärkere Affection des Nervensystems beobachtet wurde. Leider ist bei diesen Versuchen keine genauere Angabe über etwaige Veränderungen an der Injectionsstelle gemacht.

Es bleibt mir nun noch übrig, zum Schlusse das Gesammtresultat meiner Untersuchungen und Betrachtungen in einigen Hauptsätzen übersichtlich zusammenzustellen, wobei ich jedoch nochmals ausdrücklich bemerke, dass diese Hauptsätze keine Glaubenssätze darstellen sollen, sondern dass ihre Aufstellung nur als ein Versuch

zu betrachten ist, die aus den Experimenten sich ergebenden Thatsachen für die Pathologie zu verwerthen.

1) Das (epidemische Wund-) Erysipel wird hervorgerufen durch ein Gift, welches sowohl im Blute, als auch besonders in den an der afficirten Hautstelle befindlichen Flüssigkeiten enthalten ist.

2) Das Erysipel kann durch Impfung mit diesen Flüssigkeiten auf andere Individuen (vom Menschen auf Thiere und von Thieren auf Thiere) übertragen werden.

3) Mit der Entwicklung des Erysipels geht die Entwicklung von Bacterien Hand in Hand.

4) Die Bacterien stehen in enger Beziehung zu dem Gifte, da man auch durch künstlich gezüchtete Bacterien die charakteristischen Symptome der Krankheit hervorrufen kann.

5) Die Bacterien sind aber nur die indirecte Ursache der Krankheit, da sie sich nicht im Blute der Inficirten in grösserer Menge finden, und da durch ihre Zerstörung die Wirksamkeit der Infectionsflüssigkeiten zwar herabgesetzt, aber nicht ganz zerstört werden kann.

6) Die Bacterien gehören wahrscheinlich in die von Cohn aufgestellte Gruppe der Mikrosphären (Kugelbacterien), Schizomyceten.

7) Es ist anzunehmen, dass die bei den verschiedenen Krankheitsformen beobachteten Bacterien auch verschieden sind, doch lässt sich bis jetzt noch kein ganz sicherer Nachweis dafür erbringen. —

VIII.

Ueber den Antagonismus der physiologischen Wirkungen des Saponin und Digitalin

von

Dr. H. Köhler
in Halle.

Hierzu Tafel V.

In einer jüngst veröffentlichten Schrift*) über die physiologischen Wirkungen des Saponin bewies ich, dass diese Substanz bei kleinen Thieren schnell, auch bei Einbringung kleiner Dosen, bei grossen Thieren (Hunden) langsam und erst nach Einverleibung bedeutender Dosen in die Blutbahn, das Leben in dreierlei Weise, nämlich a) durch Paralysirung des Athemcentrum in der Medulla oblongata — (Kaninchen gehen nach Einspritzung von 0,012 Grm. Saponin in die V. jugularis externa nach wenigen Athemzügen an Athemlähmung zu Grunde, während das Herz noch kurze Zeit fortschlägt), b) durch auf anfängliche Reizung folgende Paralysirung des vasomotorischen Centrum (a. a. O. p. 78), und c) durch Lähmung sowohl der Herznerven, als der Herzmusculatur, bedroht. Von den Wirkungen des Saponin auf das centrale und periphere Nervensystem (tonischen und klonischen Krämpfen, Aufhören der Reflexerregbarkeit, Sensibilitäts- und Motolitätslähmung u. s. w.) will ich an dieser Stelle, da sie nach Infusion von Saponin in die Venen warmblütiger Thiere bei denjenigen Giftmengen, welche Athem- und Herzlähmung zu erzeugen

---

*) Die locale Anästhesirung durch Saponin, Experimental - pharmakologische Studien von Dr. H. Köhler, Docent zu Halle, mit 2 Tafeln. Halle 1873 C. E. M. Pfeffer. 8. 106 S.

vermögen, nicht beobachtet werden*), ebenso, wie von dem auf das tiefste Darniederliegen der Circulation und Respiration zu beziehenden, hochgradigen Sinken der Körpertemperatur saponisirter Thiere, absehen.

Eingehender dagegen werden wir uns mit der Herzwirkung des Saponin, betreffs welcher ich in meiner oben citirten Monographie nachwies, dass nach zahlreichen von mir an Fröschen, Kaninchen und Hunden gemachten Beobachtungen das Saponinherz sich genau ebenso wie ein Herz mit durchschnittenen zuführenden Nerven aus Vagus und Sympathicus verhält und durch die musculomotorischen, in der Herzsubstanz eingebetteten Centren (so lange deren Erregbarkeit und die Irritabilität der Herzmusculatur andauert) allein gesteuert wird, beschäftigen. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Deutung der Herzwirkung des Saponin liegt, von den Ergebnissen der nach bekannten Methoden angestellten, die Lähmung der Vagusendigungen im Herzen sowohl, als der zu diesem Organ tretenden Beschleunigungsfasern nachweisenden Versuche abgesehen, in den nach Erhöhung des intracardialen Drucks (Aortenklemme) am Saponinherzen zur Beobachtung kommenden Erscheinungen (a. a. O. 74 u. 97).

Führt man nämlich nach von Bezold's und Stezinsky's Vorgange**) am übrigens intact gelassenen saponisirten Kaninchenherzen, welches, während der Blutdruck zufolge der oben bereits hervorgehobenen Lähmung des vasomotorischen Centrum stetig bis auf 0 sinkt, Verlangsamung seiner Contractionen (bis auf 60 Herzschläge per 1 Minute) zeigt, minutenlang die Aortaklemme aus, so tritt nicht Zunahme der Retardation der Herzbewegung, sondern Beschleunigung derselben ein. Letztere Erscheinung ist nur denkbar, wenn der Vagustonus und die Erregbarkeit der Hemmungsmechanismen im Herzen gänzlich unterbrochen ist und sich die Reizwirkung des erhöhten intracardialen Druckes nur auf die musculomotorischen Ganglien geltend machen kann. Dass letztere es sind, denen die Pulsbeschleunigung bei am saponisirten Kaninchenherzen bewirkter Aortaklemme zu verdanken ist, geht daraus hervor, dass ganz übereinstimmend mit den von v. Bezold und Stezinsky nach Vagus- und Sympathicusdiscision am Halse beobachteten, directe elektrische Reizung der Venensinus am übrigens intact gelassenen (d. h. ohne Klemme) saponisirten Kaninchenherzen bis kurz vor

*) Beim Frosche kommen dieselben dagegen zu Stande.

**) v. Bezold und Stezinsky: Centralblatt f. d. m. Wissensch. 186[illegible] No. 52.

dem Tode und selbst dann noch, wenn die Musculatur der Ventrikel elektrisch unerregbar geworden ist, eine sehr erhebliche Beschleunigung (von 60 auf 128 und mehr) der Herzaction auslöst (man vgl. Versuch 104—107 a. a. O. p 88.)

Eine neue, dritte Bestätigung der früher gemachten Angaben wird die im Nachstehenden mitzutheilende Beobachtung bringen, dass die durch Saponin am Kaninchenherzen erzeugte Verlangsamung der Bewegung durch gleichzeitige Beibringung von Digitalin (trotzdem das letztere an sich ebenfalls anfänglich Pulsverlangsamung erzeugt) in eine der normalen Frequenz fast gleichkommende Beschleunigung verkehrt wird. Auch hier ist es eben die durch Digitalin hervorgebrachte Erhöhung des Blutdrucks, welche, der durch die Aortenklemme erzeugten analog, durch Reizung der musculomotorischen Ganglien Beschleunigung der Herzcontractionen bedingt.

Müssen wir hiernach an der Deutung der Herzwirkung des Saponin, wie sie im Obigen gegeben ist, festhalten und dasselbe als (nach gänzlicher Lähmung der Vagusendigungen und Hemmungscentren im Herzen sowohl, als der an das Herz tretenden Beschleunigungsfasern) durch die musculomotorischen Ganglien, so lange der Herzmuskel seine Contractilität und Functionsfähigkeit bewahrt, gesteuert betrachten, so wird ein möglicher Weise als Antidot des Saponin zu brauchender Antagonist desselben folgenden Anforderungen bezüglich seiner physiologischen Wirkungen zu genügen haben:

1) in erster Linie Erregung, bezw. Erhöhung des Tonus der musculomotorischen Ganglien;
2) Steigerung der Erregbarkeit der Herzmusculatur selbst (oder, wenn man will: Erregung der cardiotonischen Centren; Aubert);
3) die Fähigkeit, die Erregbarkeit der durch das Saponin gelähmt werdenden Vagusenden und Hemmungsmechanismen zu erhöhen;
4) das Vermögen, durch Wirkung auf das vasomotorische Centrum oder die peripheren, vasomotorischen Nervenäste den Blutdruck zu erhöhen; und
5) die Fähigkeit, der Lähmung des Athemcentrum in der Medulla oblongata möglichst lange vorzubeugen.

Keine der bisher genauer studirten auf das Herz wirkenden Substanzen genügt allen oben zusammengestellten Postulaten; denn wenn es auch deren genug giebt, welche die Vagusendigungen oder die Hemmungscentren je für sich oder gemeinsam erregen und den Tonus der musculomotorischen Ganglien erhöhen, so ist doch, abge-

sehen davon, dass die erstere Reizwirkung (mit Ausnahme des Muscarin) in der Regel eine vorübergehende ist, wohl keine vorhanden, welche die lähmende Wirkung eines Muskelgiftes auf die Muskelsubstanz des Herzens selbst auf die Dauer hintanhalten und compensiren könnte. Die Ergebnisse nachstehender auf Experimente basirender Untersuchungen bestätigen diese Voraussetzung vollständig und weisen überzeugend nach, dass nicht jede Substanz, welche betreffs einer oder der andern physiologischen Wirkung sich einer andern toxischen etc. Substanz gegenüber als Antagonist verhält, gleichzeitig, wie man dies immer nur zu gern vorauszusetzen geneigt ist, als Andidot dieses Giftes zu brauchen ist.

Es lag nahe, und wurde auch bereits in meiner mehrfach angezogenen Schrift über das Saponin*) hervorgehoben, dass keines der genauer erforschten Herzgifte den oben unter 1—5 aufgeführten Anforderungen an ein Antidot des Saponin in so ausgedehntem Maasse genügt, als das, jetzt ebenfalls wieder als Glukosid erkannte Digitalin**). Denn es geht aus der erschöpfenden Arbeit des verdienten R. Böhm über die Wirkungen der Digitalis und des Digitalin (Pflügers Archiv 1871) hervor, dass genannte Substanz a) die im Herzen gelegenen Hemmungscentren in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit versetzt, b) eine specifische Wirkung auf den Herzmuskel selbst, dessen Contractionen im ersten Stadium verstärkt, im zweiten unregelmässig werden etc., äussert; c) den Blutdruck erhöht und d) entweder das musculomotorische Herznervencentrum oder die im Halssympathicus verlaufenden Beschleunigungsnerven des Herzschlages reizt.

Ueber das Verhalten der Respiration bei Digitalisvergiftung spricht sich Böhm nicht aus; bei v. Schroff (Pharmokolgie 3. Aufl. p. 560 Anmerkung) finde ich bemerkt, dass bei Kaninchen nach Digitalinbeibringung die Athemfrequenz grösser werde. Digitalin würde also auch das früher unter 5 aufgestellte Postulat zu erfüllen vermögen.

Anderseits ist indess bereits seit Traube's (von Böhm wieder bestätigten) ausgezeichneten Untersuchungen über die Digitaliswirkung

---

*) a. a. O. p. 75 gab ich dieser Voraussetzung bereits in den Worten: „Versuche — —, welche ich mir für die spätere Zeit vorbehalte, werden namentlich auch Klarheit darüber verbreiten, ob das Digitalin, wie man a priori annehmen sollte, das Gegengift des bei grossen Thieren übrigens nur nach Injection sehr grosser Dosen in das Blut Herzparalyse in angegebener Weise herbeiführenden Saponin darstellt, oder nicht" — Ausdruck.

**) Boucher: Bull. de l'Académ. 1872. Practitioner, Novemb. p. 304. 1872.

bekannt, dass die sub 1—5 hervorgehobenen Wirkungen des Digitalin, welche dieses Glukosid zum Antagonisten und Antidot des Saponin stempeln würden, sämmtlich nicht bis zum Ende andauern, dass vielmehr die anfängliche Pulsverlangsamung in terminale Beschleunigung (man vgl. auch Marmé Z.-S. f. rat. Med. XXVI.), das Ansteigen des arteriellen Seitendruckes in Herabsetzung desselben übergeht, und die im ersten Stadium verstärkten Contractionen des Herzmuskels später unregelmässig werden, um schliesslich einer eigenthümlichen Starre desselben Platz zu machen.

War hieran bereits zwar ein physiologischer Antagonismus zwischen Saponin und Digitalin in mehrfacher Hinsicht, nicht aber eine in allen Fällen und bei jedweder Höhe der Giftdosis sich lebensrettend erweisende antidotarische Wirkung des letzteren ersterem gegenüber (und vice versa) a priori zu erschliessen, so blieb es ausserdem von Anfang an in hohem Grade zweifelhaft, ob Digitalin auch im Stande sein würde, der die Muskelfaser des Herzens selbst functionsunfähig machenden Wirkung des sich als ächtes Herzgift*) documentirenden Saponin auf die Dauer vorzubeugen. Vermag es dieses nicht und verfällt schliesslich, mag Digitalin angewandt sein oder nicht, das Saponinherz der Starre, so wird, mögen sich Saponin und Digitalin betreffs ihrer physiologischen Wirkungen in noch so vielen Beziehungen gegenseitig als Antagonisten verhalten, von einer Brauchbarkeit des einen als Antidot des andern keine Rede sein können. Die im Nachstehenden mitzutheilenden Versuche haben die Richtigkeit dieses Satzes thatkräftig bestätigt.

Trotzdem, dass eine praktische Verwendbarkeit des Digitalins als Gegengift des Saponin, und umgekehrt aus denselben nicht folgt, dürften sie, da sie die von Böhm über Digitalin und von mir über Saponin und deren Herzwirkung mitgetheilten Beobachtungen, bezw. deren Analysen, in vielfacher Hinsicht bestätigen, als weiterer Beitrag zur Erforschung der physiologischen Wirkungen der sogenannten Herzgifte, der Veröffentlichung nicht unwerth sein.

Die in Rede stehenden Versuche wurden der Hauptsache nach an Fröschen und Kaninchen angestellt. Einen die Resultate der ersteren bestätigenden Hundeversuch nebst Kymographion-Curven füge ich deswegen bei, weil derselbe das an Fröschen und Kaninchen Beobachtete gewissermaassen zur graphischen Darstellung bringt. Letzteres war um so erwünschter, als die von Kaninchen gewonnenen Curven, wie die

*) Des Exposé von M. Schiff ohnerachtet, welches sich gegen diese Bezeichnung (Pflüger's Archiv IV. p. 225) erhebt, möge es mir gestattet sein, dieselbe auch fernerhin beizubehalten.

Zeichnungen derselben auf Tafel VIII—X ergeben, weniger charakteristisch sind, als man erwarten sollte.

Anlangend die Dosen, so wurden 4 Tropfen (6%) Saponinlösung in die äussere Bauchvene gespritzt für grössere Sommerfrösche von 75—90 Grm. und 0,012 Grm. Saponin in die äussere Jugularvene injicirt für Kaninchen von 1 Kilo als letale Giftdosis angesehen; ihnen entsprechen bei Fröschen 3—4 malige Digitalindosen von 0,0005 Grm. und bei Kaninchen 0,015 Grm. in die Vene oder 0,1—0,2 subcutan injicirt. Beide Gifte wurden entweder gleichzeitig, oder in Zwischenräumen von 5—10 Minuten einverleibt; die Versuchsprotokolle ergeben das Weitere.

Für Froschversuche ist wohl nicht überflüssig, daran zu erinnern, dass Digitalin wie Saponin durch die in die äussere Bauchvene eingebundene Canüle nur tropfenweise in das Herz gespritzt werden darf, will man dasjenige, was Froschversuche überhaupt beweisen können, beobachten.

Sowohl durch zu grosse Digitalin- als Saponindosen wird das Froschherz sofort zu completem, auf Paralyse beruhendem, und dauerndem Stillstande gebracht. Weder Digitalin beim Saponin-, noch Saponin beim Digitalinherzen vermag diese complete Lähmung, wenn grosse Dosen angewandt wurden, zu heben, und ist man sonach weitere Beobachtungen, als eben der Stillstand in der Systole, an dem freigelegten Froschherzen zu machen ausser Stande. Beim Kaninchen braucht man, wie bekannt, mit der Dosirung des Digitalin nicht zu ängstlich zu sein, wohl aber, da dieses Gift, in grossen Dosen beigebracht, das Athemcentrum der Medulla oblongata äusserst rasch paralysirt, mit derjenigen des Saponin.

Die zur Lösung der Frage, ob Digitalin den physiologischen Antagonisten des Saponin darstellt und innerhalb gewisser Grenzen, namentlich bei grösseren Versuchsthieren und eventuell beim Menschen, auf welche Saponin erst in grossen Dosen herzlähmend wirkt, als Antidot (?) zu gebrauchen sein dürfte, angestellten Versuche werde ich im Nachstehenden in der Reihenfolge wiedergeben, dass erst die Froschversuche, dann die Kaninchenversuche folgen und ein Versuch am Hunde nebst Kymographion-Curven, welche die Resultate meiner Untersuchungen zur graphischen Darstellung bringen, den Beschluss macht.

I. Versuche an Fröschen.

Dieselben wurden zur Erledigung der nachstehenden 6 Fragen angestellt.

1. *Frage*: Bringt Digitalin das durch Saponin gestillte, oder in seiner Bewegung auf das Aeusserste (16—20 Schläge per 1 Minute) verlangsamte Herz wieder zur Action,

bezw. beschleunigt es letztere; und umgekehrt: ist Saponin im Stande, die durch Reizung der Hemmungscentren hervorgerufene Retardation (bezw. das Aufhören) der Contractionen des Digitalinherzens zu heben, bezw. das durch Digitalin stillstehende Froschherz wieder zur Thätigkeit zu erwecken? Die Beantwortung dieser Fragen ist in den folgenden Versuchen gegeben.

Versuch 21. Sommerfrosch; gefenstert; Canüle in die innere Bauchvene; vorher 40 Herzchläge.

11 h. 25 m. Injection von 4 Tropfen Saponin mittelst Pravaz'scher Spritze; darauf sinkt die Zahl der Herzschläge auf 16 per 1 Min.;
11 h. 30 m. die Zahl der Herzschläge sinkt auf 12 per 1 Min.;
11 h. 33 m. Injection von 0,001 Digitalin; danach sinkt die Zahl der Herzcontractionen erst auf 8 per 1 Min., um
11 h. 35 m. sich auf die Zahl von 24 per 1 Min. zu erheben;
11 h. 40 m. 18 } vollständige, gleichmässige Herzcontractionen; Herz
11 h. 43 m. 12 } in der Diastole roth.
11 h. 45 m. Der Blutreichthum des Herzens nimmt ab; 12 P S;
11 h. 46 m. es werden 3 gtt. Saponin direct auf das Herz gebracht;
11 h. 47 m. ist die Freqnenz der Herzschläge auf 24 gestiegen;
11 h. 49 m. bereits werden die incompleten Contractionen (16 per 1 Min.) und die Stillstände des Saponinherzens sichtbar;
11 h. 52 m. die Zahl der Herzcontractionen ist 12 per 1 Min.;
11 h. 55 m. es wird wieder Digitalin (0,0005) injicirt; darauf steigt die Pulszahl nochmals auf 20;
11 h. 58 m. treten jedoch bald wieder die Erscheinungen des Saponinherzens in den Vordergrund; 16 Pulsschläge;
12 h. — m. nur noch 8 kaum sichtbare Contractionen am Vorhof;
12 h. 4 m. auf Reizung der Venensinus erhebt sich die Pulszahl noch einmal auf 16; gleich darauf Herzstillstand.
12 h. 5 m. Frosch decapitirt; directe Reizung der Medulla oblong. bei 40 Millim. Rollenabstand löst keine Herzcontractionen aus.

Versuch 22. Vorbereitung dieselbe; vorher 42 Herzcontractionen.

12 h. 6 m. bis 12 h 17 m. werden in 4 Absätzen je 1 Tropfen Saponin injicirt;
12 h. 14 m. beträgt die Zahl der incompleten Herzcontractionen 12 per 1 Min.;
11 h. 21 m. werden allmälig 0,001 Grm. Digitalin injicirt; der Vorhof wird prall, das ganze Herz wieder röther, die Contractionen complet und die Zahl der Contractionen hebt sich so, dass
12 h. 24 m. 20 Herzschläge gezählt werden;
12 h. 30 m. noch immer 20 Herzschläge per 1 Min.;
12 h. 36 m. die Zahl der wieder incompleten Contractionen (Vorhof) des blassen und im Ventrikel contrahirten Herzens beträgt 12;

12 h. 37 m. nochmals Injection von 0,001 Grm. Digitalin; hierauf wird der Vorhof zum Platzen voll, das Organ tief geröthet, die Bewegung desselben mühsam und auf 8 Schläge verlangsamt, um

12 h. 39 m. wieder 16 }
12 h. 42 m. „ 20 } per 1 Minute zu betragen.
12 h. 44 m. „ 18 }

12 h. 45 m. Frosch decapitirt; Medulla oblongata 10 Secunden lang bei 100 Millim. Rollenabstand gereizt; danach 12 Pulsschläge;

12 h. 47 m. ohne elektrischen Reiz ebenfalls 12 Pulsschläge;

12 h. 50 m. bei Reizung der Venensinus steigt die Frequenz auf 18. Versuch abgebrochen.

Versuch 20. Vorbereitung dieselbe; vorher 38 Pulsschläge.

11 h. 26 m. es wird 0,0005 Grm. Digitalin injicirt; Puls sinkt auf 24;

11 h. 30 m. die Zahl der Herzcontractionen beträgt 18 per 1 Min.;

11 h. 38 m. es wird so viel Saponin (10 Tropfen) allmälig injicirt, dass Stillstand eintritt; nach 2 Minuten

11 h. 40 m. wird 0,001 Grm. Digitalin injicirt; sofort bewegt sich das blasse, contrahirte Herz wieder, röthet sich, wird prall;

11 h. 41 m. werden 10 regelmässige Herzschläge gezählt;

11 h. 45 m. steht indess das Herz schon wieder still und ist durch Saponin nicht wieder zu erregen.

Versuch 16. Vorbereitung wie oben; vorher 50 Pulsschläge; von

11 h. 30 m. bis 11 h. 38 m. werden allmälig und unter Sinken der Pulsfrequenz auf 36 per 1 Min. 0,002 Grm. Digitalin injicirt;

11 h. 38 m. steht danach das zum Platzen volle, tiefrothe Herz in Diastole still;

11 h. 39 m. werden 6 Tropfen Saponin injicirt, sofort zieht sich das Herz wieder zusammen und

11 h. 42 m. beträgt die Zahl der Herzcontractionen 36;

11 h. 44 m. ist sie wieder auf 24 gesunken;

11 h. 46 m. werden nur noch 12 Pulsschläge gezählt;

11 h. 48 m. nochmals Injection von 0,0005 Grm. Digitalin; das Herz wird wieder blutreich, der Vorhof prall und die Contractionen complet.

11 h. 56 m. beträgt ihre Frequenz wieder 18 per 1 Min.;

12 h. — m. beträgt sie 22 per 1 Min.;

12 h. 5 m. ist das Herz wieder blass, Contractionen incomplet, Stillstände; die Digitalinwirkung vorüber. Nochmalige Digitalininjection erweist sich erfolglos und

12 h. 13 m. werden nur noch 6 Herzcontractionen gezählt.

12 h. 15 m. Frosch decapitirt; Medulla oblong. bei 100 Millim. Rollenabstand gereizt; Zahl der Contractionen 6.

Den Controlversuch zu 16 lasse ich hier fort; zu bemerken ist nur, dass (wie ich bereits in meiner Monographie nachwies) die Saponininjection in die Vene in der Regel von Tetanus und Vorpressen der Lungen des gefensterten Frosches gefolgt ist. Die Erscheinungen, welche das

Froschherz nach Digitalinvergiftung zeigt, hat Böhme so exact beschrieben, dass ich dem nichts zuzusetzen wüsste; einmal sah auch ich Berstung des prall mit Blut gefüllten Vorhofs eintreten. Ueber die weiteren Unterschiede des Saponin- und Digitalinherzens betreffs des Blutreichthums, Volumens, Art und Ausgiebigkeit der Contractionen u. s. w. wird im Folgenden ausführlich die Rede sein.

Wir glauben, dass die eben berichteten Versuche zur bejahenden Beantwortung der 1. Frage ausreichen. Digitalin ist im Stande, das durch Saponin gestillte Herz (vgl. Versuch 20) wieder in Gang zu bringen und umgekehrt; eben so vermag es durch Anregung der musculomotorischen Ganglien und Erhöhung der Erregbarkeit der Herzmusculatur selbst einer- und Erhöhung des Blutdruckes andrerseits die Retardation der Schläge des Saponinherzens aufzuheben, bezw. die Herzaction zu beschleunigen. Ist die hochgradige Verlangsamung durch Digitalin hervorgebracht, so ist Saponisirung des Herzens, wodurch die Reizung der Hemmungsapparate (durch das Digitalin) compensirt wird, ebenfalls vermögend, die Zahl der Herzschläge zu vermehren. Wir wenden uns zur

2. *Frage:* Werden die durch Saponisirung incomplet und schwach gewordenen Herzcontractionen nach Digitalinbeibringung complet, ergiebig regelmässig? und umgekehrt: vermag Saponin das durch Digitalin prall mit Blut angefüllte und sich unregelmässig (aussetzender Herzschlag) und mühsam bewegende Herz zur Contraction zu bringen, seine Hyperämie zu mindern und seine Contractionen der Norm entsprechender zu machen?

Auch diese Frage ist auf Grund obiger Experimente bereits zu bejahen. Das Saponinherz ist zusammengeschrumpft, blass, zieht sich unter langen Stillständen langsam und oberflächlich zusammen und zeigt auf dem Höhepunkte der Vergiftung nur noch Contractionen am Vorhof; das Digitalinherz dagegen zeigt alsbald durch rudimentäre Systole unterbrochene Diastole, sehr stürmische, complete Systole des Ventrikels, während diejenige des Vorhofs incomplet bleibt, sich immer mehr Blut in demselben anhäuft, so dass er bis zum Platzen prall angefüllt wird und thatsächlich platzen kann, und endlich 5—15 Min. Stillstand des Herzens in der Systole erfolgt; hinsichtlich des auch vorkommenden diastolischen Stillstandes (man vgl. Versuch 16) und anderer Abweichungen der Herzaction nach Digitalinvergiftung muss hier auf Dybkowsky und Pelikan, und auf Böhm's vortreffliche Schilderung dieser Verhältnisse, welche dem eigentlichen Thema dieser Abhandlung ferner liegen, verwiesen wer-

den. Aus obigem Vergleich geht hervor, dass man dem gefensterten Froschherzen jederzeit ansehen kann, ob es unter dem Saponin- oder Digitalineinfluss steht. Der physiologische Antagonismus beider Glukoside hinsichtlich der Herzwirkung ist sonach schon im Aussehen (Grösse und Blutreichthum) des Herzens, und der Zeitfolge, Regelmässigkeit und Vollständigkeit seiner Contractionen ausgesprochen. Beim Saponinherzen ist der Ventrikel blass und immobil, dagegen der Vorhof kräftig arbeitend und, wenn der Ventrikel längst stillsteht, noch beweglich; beim Digitalinherzen dagegen betrifft die gesteigerte Energie der Zusammenziehungen den Ventrikel; er arbeitet kräftig, entleert sich vollständig und verändert seine Farbe bei jeder Systole von Roth in Weiss, während der Vorhof sich incomplet entleert, prall von Blut angefüllt wird und in seiner Thätigkeit hinter derjenigen des Ventrikels zurückbleibt. In den Protokollen der oben mitgetheilten Versuche sind diese Verhältnisse und der Zeitpunkt, wo das Herz dem Saponin- und wo es dem Digitalinherzen glich, kurz aber verständlich angedeutet. Von grossem Interesse ist ferner die Beantwortung der

3. *Frage*: Vermag frühzeitig neben Saponin injicirtes Digitalin der durch ersteres zu Stande kommenden Paralysirung der Hemmungscentren vorzubeugen? und ist umgekehrt Saponin im Stande, die durch Digitalin gesetzte Reizung der genannten Centren dergestalt zu compensiren, dass kein Digitalin-Stillstand des Herzens, sei es in der Systole, sei es in der Diastole, zu Stande kommt?

Die Beantwortung dieser Frage wird sich, wie ich hoffe, aus nachstehenden Versuchen unzweideutig ergeben.

Versuch 6. Sehr grosser Winterfrosch von 145 Grm.; beide Vagi ohne Blutung präparirt und angeschlungen. Sternum gefenstert; anfänglich 40 Herzschläge; Canüle in die äussere Bauchvene. Beide Vagi werden discidirt und nach einander auf Elektroden gebracht, um auf ihre Hemmungswirkungen geprüft zu werden. Es wurden

11 h. 25 m. hintereinander 5 Tropfen Saponin und
11 h. 27 m. 0,001 Grm. Digitalin durch die äussere Bauchvene injicirt;
11 h. 29 m. ist hiernach die Zahl der Herzschläge auf 18 Schläge per 1 Min. gesunken;
11 h. 33 m. R. Vagus wird 10 Secunden bei 100 Millim. Rollenabstand gereizt: die Vaguslähmung ist bereits complet; wieder 18 Schläge;
11 h. 35 m. ohne Vagusreizung werden 15 Pulsationen gezählt;
11 h. 40 m. mit Vagusreiz 12 Herzschläge per 1 Min.;
11 h. 43 m. ohne Vagusreiz wieder 12 Pulsationen;
11 h. 45 m. ohne Vagusreiz 15 Pulsationen;

11 h. 47 m. Streckkrämpfe; Herzstillstände;
11 h. 49 m. Vagus wie oben gereizt, 12 Pulsationen;
11 h. 52 m. ohne Vagusreiz ebenfalls 12 Pulsationen.

Versuch 7. Grosser, 130 Grm. schwerer Frosch; Präparation wie bei 6; Vagi auf die Hemmungswirkung geprüft; vorher 42 Herzschläge;
11 h. 53 m. Injection von Saponin und Digitalin wie bei Nr. 6;
11 h. 54 m. die Zahl der Herzschläge ist auf 18 per 1 Min. gesunken;
12 h. 5 m. Vagus bei 100 Millim. Rollenabstand 10 Secunden gereizt, die Zahl der Herzcontractionen bleibt 18 wie zuvor;
12 h. 7 m. ohne Reizung beträgt die Zahl 24 per 1 Min.;
12 h. 25 m. mit Vagusreizung 18 Pulsationen;
12 h. 28 m. ohne Vagusreizung ebenfalls 18 Pulsationen;
12 h. 32 m. mit Vagusreizung wieder 18 Herzschläge;
12 h. 34 m. ohne Reizung ebenfalls 18 Herzschläge;
12 h. 39 m. ohne Reizung ebenfalls 18 Herzschlage;
12 h. 45 m. mit Reizung 12 Herzschläge;
12 h. 47 m. ohne Reizung gleichfalls 12 Herzschläge;
12 h. 48 m. starker Tetanus, lange Herzstillstände;
12 h. 49 m. ebenso; es werden während der Vagusreizung 9 Pulsationen gezählt;
12 h. 51 m. auch ohne Vagusreizung 9 Pulsationen;
12 h. 55 m. mit Vagusreizung wieder 12 Herzschläge;
1 h. — ohne Vagusreizung ebenfalls 12 Herzschläge.

Vorstehende Versuche, aus einer grösseren Anzahl ausgesucht, beweisen, dass Digitalin die durch Saponin bewirkte Paralysirung der Vagusendigungen und Hemmungscentren im Herzen dauernd aufzuhalten nicht vermag. Ob sie es eine Zeit lang thut, wie dies durch die Kaninchenversuche erweislich werden wird, ist mir an Fröschen, da die Herzwirkung des Saponin hier äusserst rapid zu Stande kommt, bei der von mir gewählten Application (Injetion in die Vene) zu entscheiden nicht gelungen. Vielleicht wird subcutane Injection der Gifte bei diesen Thieren besondere Resultate liefern.

Geht schon aus Obigem hervor, dass der Antagonismus von Digitalin und Saponin sich, bei Fröschen wenigstens, nicht auf alle physiologischen Wirkungen bezieht, also ein incompleter ist, so drängt sich ferner die

4. *Frage* auf: Ist dieser incomplete Antagonismus der Saponin- und Digitalinwirkung bei Fröschen durch Giftdosis, Stadium und Dauer der Vergiftung begrenzt, oder nicht? Im erstern Falle: wodurch sind diese Grenzen gezogen? Unter Rückverweisung auf Versuch 16.

Versuch 19. Winterfrosch; Sternum gefenstert; Canüle in die Bauchvene eingebunden, wie oben.

11 h. 8 m. Saponininjection (allmälig) 0,005; Tetanus, Vorpressen der Lunge u. s. w. Puls sinkt auf 14 per 1 Min.;
11 h. 13 m. Injection von 0,001 Grm. Digitalin ebenfalls tropfenweise: danach Ansteigen der Pulsfrequenz auf 18; der Vorhof wird prall, Herz roth, voluminöser, Contractionen des Ventrikels complet bis zur Entleerung; Digitalinherz;
11 h. 25 m. es werden 16—20 Pulsschläge per 1 Min. gezählt;
11 h. 38 m. noch immer 24 Pulsationen; keine Stillstände;
11 h. 45 m. Frequenz auf 18 gesunken; 2 Stillstände, Herz blässer;
11 h. 50 m. Frequenz ist 12; die Stillstände werden augenfällig;
11 h. 52 m. nochmals Injection von 0,0005 Grm. Digitalin; bleibt ohne Effect;
11 h. 54 m. Venensinus bei 40 Millim. Abstand 10 Secunden gereizt; Pulsfrequenz steigt nur auf 16:
12 h. — m. ohne Reiz; Vorhof macht 18 sichtbare, Ventrikel 12 kaum sichtbare Contractionen;
12 h. 6 m. Venensinus wieder gereizt; bleibt erfolglos; 10 Pulsationen;
12 h. 9 m. ohne Reizung werden 9 Pulsationen gezählt;
12 h. 10 m. nochmals 0,0005 Grm. Digitalin injicirt;
12 h. 12 m. Herzstillstand; weder Reizung der Venensinns, noch directe Reizung der Medulla oblongata durch starke Ströme (40 Millim. Abstand) nach der Decapitation des Thieres vermochte eine Contraction des der Todtenstarre anheimgefallenen Herzens auszulösen.

Geht aus Versuch 16 und 19 übereinstimmend hervor, dass man das durch Saponin gestillte Herz nicht beliebig oft durch Digitalin in beschleunigte Bewegung versetzen kann und umgekehrt, sondern stets ein Zeitpunkt eintritt (bei kleinen Dosen [Versuch 16] später, bei grösseren [Versuch 19] früher), wo die Digitalinapplication erfolglos bleibt, so müssen wir den incompleten Antagonismus zwischen Digitalin und Saponin ausserdem auch als einen durch Dosis, Stadium und Zeitdauer der Vergiftung begrenzten bezeichnen. Welche Vorgänge diese Grenze ziehen, wird auf den ersten Blick einleuchtend, wenn man die Thatsache ins Auge fasst, dass, mag zuerst Saponin und dann Digitalin, oder zuerst Digitalin und dann Saponin injicirt worden sein, schliesslich ein Saponinherz, dessen Bewegung durch Vagusreizung nicht beeinflusst, durch Reizung der Venensinus dagegen bis kurz vor dem Tode beschleunigt wird, resultirt. Ist der Zeitpunkt eingetreten, wo Venensinus-Reiz keine Pulsbeschleunigung mehr bedingt, d. h. sind die musculomotorischen Ganglien (was Digitalin, wie früher bereits betont wurde, auf die Dauer nicht zu verhindern vermag) gelähmt und die Erregbarkeit und Functionsfähigkeit auch der Herzmusculatur bis auf ein

Minimum gesunken, dann muss die Digitalinbeibringung erfolglos bleiben. Es versteht sich von selbst, dass dieser Zeitpunkt um so früher eintritt, je grössere Saponindosen angewandt worden sind. Zum Theil in Vorstehendem gegeben ist die Beantwortung der

5. *Frage*: Schiebt Digitalininjection nach Saponinbeibringung und umgekehrt Saponisirung nach Einverleibung von Digitalin den letalen Ausgang der qu. Saponin- und Digitalinvergiftung hinaus?

Diese Frage muss unbedingt mit Ja beantwortet werden. Den zu obigen Versuchen benutzten Fröschen wurden sowohl Saponin- als Digitalindosen direct in das Herz injicirt, welche für sich dauernden Herzstillstand binnen wenigen Minuten oder sofort herbeigeführt hätten. Vom Saponin kann ich dieses mit Bestimmtheit aus eigener Erfahrung behaupten und Belege hierfür in grosser Menge aus meiner Saponin-Monographie beibringen, ganz abgesehen davon, dass bei Saponisirung sofortige, dauernde Herzstillstände in Folge von Reflex vorkommen, welche ich a. a. O. p. 35 eingehender erörtert habe.

Das Digitalin anlangend, weiss ich recht wohl, dass Frösche als sehr resistent gegen dieses Herzgift bezeichnet werden (Stannius). Zudem ist mir aus der Literatur nicht bekannt geworden, ob die früheren Experimentatoren das Gift direct ins Herz injicirt, oder, wie das aus den meisten Angaben ersichtlich, subcutan injicirt haben. Jedenfalls habe ich bei 0,0015 Grm., direct in die Bauchvene eingespritzt, sofortigen und dauernden Herzstillstand eintreten, den Frosch jedoch dabei noch über eine Stunde fortleben, athmen und sich bewegen sehen. Es würde diese Erscheinung der von Schmiedeberg am Muscarinherzen beobachteten vielleicht an die Seite zu setzen sein (auch Böhm a. a. O. p. 161 erwähnt einschlägiger Beobachtungen).

Es wird sonach jedenfalls an der Behauptung, dass Saponisirung den durch Digitalin, Digitalin den durch Saponin hervorgerufenen, dauernden Herzstillstand zu verzögern und somit das letale Ende bei Digitalin-, wie bei Saponinvergiftung nicht unwesentlich hinauszuschieben vermag, festgehalten werden. Dass dieses durch den Seitens des Digitalin auf die musculomotorischen Ganglien und den Herzmuskel selbst geübten Reiz, beim Saponin dagegen umgekehrt durch Herabsetzung der zum Herzstillstand führenden enormen Reizung der Hemmungscentren und Vagusendigungen durch das Digitalin ge-

schieht, bedarf wohl kaum einer nochmaligen Erinnerung. Anlangend endlich die

6. *Frage*: Ist überhaupt die Lebensrettung saponisirter Frösche durch Digitalin, und durch Digitalin vergifteter mittelst Saponin bei Application letaler Dosen möglich?

so liegt auch deren im negativen Sinne zu gebende Beantwortung in dem früher Besprochenen. Frösche, welche letale Dosen Digitalin und Saponin erhalten, werden zwar länger, als wenn sie einfach saponisirt oder durch Digitalin vergiftet worden sind, am Leben erhalten, gehen jedoch ausnahmslos zu Grunde, denn die erregende Wirkung des Digitalin auf die das Saponinherz allein noch steuernden musculomotorischen Ganglien sowohl, als auf die Musculatur des Organes selbst, hält nur eine Zeit an, um sich in die entgegengesetzte zu verkehren und Saponin- wie Digitalinherz stehen schliesslich unter Paralyse der genannten Ganglien, indem die Muskelfasern der Starre verfallen, still. Am Kaninchenherzen werden wir dieselben Beobachtungen zu verzeichnen haben.

Betreffs des Verhaltens der Respiration und des Blutdrucks verweise ich ebenfalls auf den folgenden Abschnitt, in welchem die auf Erforschung dieser Functionen bezüglichen, an Warmblütern angestellten Versuche ausführlich mitgetheilt werden sollen.

II. Versuche an Kaninchen.

Wie bei den Froschversuchen wollen wir auch hier die Fragen, zu deren Lösung die qu. Versuche angestellt wurden, und zwar möglichst in der bei I. eingehaltenen Ordnung, auf einander folgen lassen. Da wir, wie bereits bemerkt, bei den Versuchen an Warmblütern auch dem Verhalten des Blutdrucks und der Respiration besondere Aufmerksamkeit zuwandten, so wird es sich hier um die Beantwortung von acht Fragen handeln. Diese Fragen sind folgende:

1. Vermag Digitalin das durch Saponin und letzteres das durch Digitalin gestillte Kaninchen-Herz wieder in Bewegung zu setzen? und: bewirkt Digitalin, wenn durch Saponin, Saponin, wenn durch Digitalin hochgradige Retardation der Herzbewegung hervorgerufen worden ist, Beschleunigung der letzteren?

Erstere Frage experimentell zu lösen, ist, wie Versuch 18 beweist, da Kaninchen dem Saponin geringen Widerstand leisten und eingreifende Operationen schwerer wie Frösche vertragen, nach der bei letzteren Thieren befolgten Methode unmöglich. Zum Beleg lasse ich einen der in dieser Richtung angestellten Versuche folgen.

Versuch 18. Kaninchen von 1340 Grm.; Cantile in die V. jugularis externa eingebunden; Herz freigelegt; künstliche Respiration; Vagi präparirt.

12. h. 16 m. Die Zahl der Herzschläge beträgt 45 in 15 Secunden (180 per 1 Min.);
12 h. 17 m. es werden 0,002 Grm. Digitalin (worauf der Puls auf 22 sinkt) und
12 h. 18 m. 0,015 Grm. Saponin in die V. jugul. ext. injicirt; Puls darnach 36 per 1 Min.;
12 h. 20 m. ebenfalls 6 Contractionen in 10 Secunden;
12 h. 25 m. Herzstillstand; Vagus rechterseits durchschnitten und der periphere Stumpf auf Elektroden gebracht; Rollenabstand 40 Millim.; die elektrische Reizung ruft 2 deutlich sichtbare Herzcontractionen hervor;
12 h. 28 m. Venensinus bei 100 Millim. Rollenabstand 1/2 Min. elektrisch gereizt; es werden 42 Contractionen in 20 Secunden gezählt; mit Aufhören des Reizes hört auch die Bewegung auf;
12 h. 30 m. nochmals 0,001 Grm. Digitalin injicirt; Herz kommt nicht wieder zur Action.

Während *Versuch* 20, am Frosch angestellt, beweist, dass bei diesem Thiere die Anregung der Herzaction durch Digitalin beim Saponinstillstande auf das Prompteste erfolgt, ist dies bei Kaninchen nicht der Fall. Es muss indess hervorgehoben werden, dass vorstehenden Falles die injicirte Saponinmenge eine sehr grosse war, dennoch äusserte sich nach Digitalinbeibringung ein, freilich nur kurze Zeit dauerndes Ansteigen der Pulsfrequenz von 22 auf 36 per 1 Minute, ehe die Paralysirung, oder besser: hochgradige Herabsetzung der Erregbarkeit der musculomotorischen Ganglien und Herzstillstand eintrat.

Dass bei Anwendung kleinerer Dosen die durch Saponin verlangsamte Herzbewegung im Momente der Digitalin-Injection unter Ansteigen des Blutdrucks und der Pulswelle wesentlich beschleunigt, mit anderen Worten, dass die auf der Kymographiontrommel aufgezeichnete Saponin-Curve vom Momente der Digitalin-Beibringung an der Kaninchen-Curve (des unvergifteten Thieres) wieder ähnlich wird, beweisen die beigegebenen und im Folgenden eingehender zu erörternden Curvenzeichnungen nach Saponin- und Digitalin-Injec-

tion vom Kaninchen. Diese Thatsachen führen uns von selbst zur Erwägung der nachstehenden Frage:

2. Bewirkt Digitalin auch bei Warmblütern Kräftigerwerden der durch Saponin geschwächten Herzcontractionen? Warmblütige Thiere lassen sich nicht so ohne Weiteres wie die Frösche fenstern, um Zahl und Verlauf der Herzcontractionen zu beobachten. Intensität und Frequenz der letzteren lassen sich jedoch, ebenso wie der Blutdruck, während jeder Phase der Vergiftung durch Aufnahme von Kymographioncurven graphisch darstellen und zur Anschauung bringen. Aus den auf Tafel V. wiedergegebenen Curven VIII—X ergiebt sich in überzeugendster Weise, dass sich aus jener vom Kaninchen gewonnenen Curve erkennen lässt, ob die Herzcontractionen unter dem Einfluss des Saponin oder Digitalin zu Stande kamen. Sowie die Saponinwirkung zur Geltung kommt (X a u b), wird die Curve flach, aus treppenförmig an einander gelagerten, wenig gebogenen und nur selten Spuren des gewöhnlichen, gekräuselten Verlaufs der normalen Kaninchen-Curve (man vgl. Curve VIII u. IX b) zeigenden Abschnitten bestehend und die im Zickzack verlaufenden, bogenförmigen, der expiratorischen Hebung u. s. w. entsprechenden Zeichnungen, welche die genannte Curve zusammensetzen, kommen ganz in Wegfall. Es ist selbstverständlich, dass die Verlangsamung des Herzschlages, welche dem saponisirten Kaninchen (im Gegensatz vom Hunde) eigenthümlich ist, die Schuld daran trägt. Als zweiter Factor ist indess das schon in meiner Monographie betonte Flachwerden der Pulswelle bei Saponinvergiftung in Folge incompleter Herzcontraction, so, dass die Kymographioncurve die grösste Neigung zeigt, in eine gerade Linie überzugehen und schliesslich thatsächlich eine wenig gekrümmte gerade Linie (Curve IX b) darstellt, hervorzuheben.

In dem Augenblicke (man vgl. Curve X D I und II bei D I vom Hunde), wo Digitalin injicirt wird, findet Ansteigen des Blutdrucks, wovon unter 3 des Weiteren die Rede sein wird, statt; die exspiratorischen Hebungen und die Bogenzeichnungen im Zickzack werden wieder sichtbar, die Herzcontractionen frequenter, und die Curve wird derjenigen des unvergifteten Kaninchens täuschend ähnlich. Noch mehr in die Augen springen diese Unterschiede in den vom Hunde aufgenommenen Curven, wo nach Completwerden der Saponinwirkung, im Moment der Digitalininjection, die Form der Curve eine andere wird und an die von Böhm geschilderten Eigenthümlichkeiten der Digitalincurve in mannigfacher Weise erinnert. Unter III

wird von diesen Verhältnissen eingehender gesprochen werden. Für jetzt genügt es, nochmals hervorzuheben, dass sich das Flachwerden der Pulswelle nach Saponin und das Ansteigen derselben nach Digitalin, letzteres in Folge des Kräftigerwerden der zuvor incompleten Herzcontractionen, das Schnellerwerden des Saponin-Herzpulses und das Wiederauftreten der auf dem Höhepunkt der Saponin-Wirkung an den Curven unsichtbar gewordenen exspiratorischen Hebung nach Digitalininjection auch an vom Kaninchen genommenen Curven nachweisen lässt. Da hinsichtlich der Curven ausserdem die Aenderungen des Blutdrucks eine grosse Rolle spielen, so wenden wir uns zur Erörterung der Frage:

3. Ist Digitalin im Stande, das im Gefolge von Saponininjection zur Beobachtung kommende stetige Sinken des Blutdrucks hintanzuhalten, bezw. dauernd zu verhindern? Die Betrachtung der Kymographioncurven ergiebt, dass im Moment der Digitalininjection der Blutdruck wesentlich steigt. Auffallender Weise, wenigstens anscheinend, steigt er auch im Moment der Saponininjection, wenn die Wirkung des zuvor einverleibten Digitalin ihren Höhepunkt erreicht hat, z. B. bei dem Hunde, welcher die Curven I—VII lieferte, wo eine Saponininjection (cfr. Fig. VII) kurz vor dem Tode noch Ansteigen des arteriellen Druckes von 50 auf 145 Millim. Hg zur Folge hatte. Die Ursache hiervon ist eine beim Kaninchen sehr schnell in Paralyse übergehende Erhöhung der Erregung des Gefässnervencentrum.

Was die Kymographioncurven graphisch darstellen, lehren auch die aufgezeichneten Manometerbeobachtungen an Kaninchen, welchen erst Saponin und bald darauf Digitalin in die Vena jugul. ext. gespritzt wurde. Nicht nur tritt bei der Digitalininjection constant ein Ansteigen des Blutdrucks ein, sondern letzterer bleibt auch, solange die Digitalinvergiftung anhält, gleichmässig hoch, fällt, wenn diese nachlässt, und steigt, wenn abermals Digitalin eingespritzt wird, aufs Neue.

Da im Folgenden noch ausführlichere Versuche mitgetheilt werden, aus denen sich das lange Constantbleiben eines ziemlich hohen Blutdrucks bei saponisirten Kaninchen, denen später Digitalin injicirt wurde, klar ergiebt, so begnüge ich mich an einem Beispiel und gebe den Auszug eines in erster Linie auf die Blutdrucksverhältnisse Bezug nehmenden Versuchsprotokolls in gebotener Kürze.

Versuch 23. Kaninchen von 1800 Grm. Canüle in die linke Carotis; Injectionscanüle in die rechte V. jugul. ext.: erstere mit dem Blutdruckmanometer verbunden.

10 h. 30 m. vor der Injection beträgt der Blutdruck 140 Millim. Hg.
10 h. 40 m. 0,005 Grm. Saponin injicirt; Blutdruck steigt auf 146;
10 h. 45 m. fällt der Blutdruck wieder auf 130 Millim. Hg;
10 h. 47 m. werden 0,01 Grm. Digitalin subcutan injicirt;
10 h. 52 m. ist der Blutdruck wieder auf 142 Millim. Hg. gestiegen;
10 h. 55 m. Blutdruck hält sich auf 140 Millim. Hg bis nach 11 h.;
11 h. 5 m. es werden wieder 0,005 Grm. Saponin injicirt;
11 h. 10 m. Rasches Sinken des Blutdrucks auf 98 Millim. Hg;
11 h. 20 m. beträgt der Blutdruck nur noch 46 Millim. Hg;
11 h. 25 m. wird 0,001 Grm. Digitalin in die Jugularvene gespritzt; danach findet kein Ansteigen des Blutdrucks mehr statt; vielmehr fällt letzterer stetig bis auf 0.

Die zuletzt erwähnte Thatsache ist daraus erklärlich, dass grosse Saponindosen das vasomotorische Centrum rasch und complet lähmen (man vgl. meine Monographie des Saponin p. 81); ist dieser Zeitpunkt eingetreten, so kann auch die Digitalininjection, welche bei mittleren Dosen den Blutdruck durch Erregung des gesammten Centrum lange Zeit hoch erhält, keine Restitutio ad integrum bewirken. Beim Hunde widersteht das Gefässcentrum der Saponineinwirkung viel länger; daher kann man das Ansteigen des durch Saponin eben ins Sinken kommenden Blutdrucks im Moment einer Digitalineinspritzung an demselben Hunde weit öfter als am Kaninchen beobachten. Wir brechen hiervon ab, da im III. Abschnitt davon nochmals ausführlich die Rede sein wird, und wenden uns zur Frage

4. Vermag Digitalin der durch die Saponisirung von Kaninchen hervorgerufenen Herabsetzung der Erregbarkeit der Vagusendigungen und Hemmungscentren im Herzen auf ein Minimum entgegenzuwirken; bezw. kann es die Paralysirung der genannten Centren dauernd verhindern? Der erste Theil der Frage muss bejahend, der zweite verneinend beantwortet werden, wie nachstehende Versuche lehren.

Versuch 24. Kaninchen von 980 Grm.; Canüle in die Vena jug. sin. (zur Injection); Canüle in der Carotis dextra mit dem Manometer verbunden; Vagi präparirt und lose angeschlungen; Tracheotomie behufs späterer künstlicher Respiration.

11 h. 15 m. Vor der Injection: Puls 186; Respir. 94; Temp. 38°,2; Blutdruck 122;
11 h. 19 m. 0,01 Grm. Saponin injicirt; Blutdruck steigt auf 138 Mill. Hg, um
11 h. 20 m. auf 120 zu fallen; die Saponinwirkung tritt ein;
11 h. 25 m. Muskelzittern; Puls 162; Resp. 48; Temp. 35°,2; Blutdruck 104;

11 h. 30 m. der Blutdruck ist auf 96 Millim. Hg gefallen;
11 h. 32 m. Injection von 0,002 Grm. Digitalin; Blutdruck steigt auf 126;
11 h. 42 m. Puls 182; Resp. wieder 84 (!); Temp. 34°,6; Blutdruck 114;
11 h. 50 m. Vagus sin. durchschnitten; Blutdruck steigt auf 136;
11 h. 51 m. P. Vagusende 10 Secunden bei 70 Millim. Rollenabstand gereizt; der Blutdruck fällt auf 104;
11 h. 52 m. Dicht nach der Reizung der Vagus ist der Blutdruck 120;
11 h. 53 m. Der Blutdruck steigt allmälig wieder an auf 132;[1]
11 h. 53 m. Blutdruck 128 Millim. Hg; Vagusreiz lässt ihn unverändert (bis hierher hat die Erregbarkeit des Vagus gedauert);
12 h. — m. Puls 162; Resp. 84; Temp. 33°,8; Blutdruck 116 Mm. Hg. Brust geöffnet; Herz freigelegt; künstliche Respiration.
12 h. 9 m. Puls 66; Resp. —; Temp. 33°,4; Blutdruck 40 Millim Hg;
12 h. 11 m. Vagus wieder 15 Secunden gereizt; Blutdruck 20; Puls 48;
12 h. 13 m. ohne Vagusreiz; Blutdruck 20; Puls 60;
12 h. 15 m. Venensinus bei 75 Millim. Rollenabstand 15 Sec. gereizt; Puls 138;
12 h. 20 m, P. Vagusende gereizt; Puls 48;
12 h. 23 m. ohne Vagusreiz; Puls ebenfalls 48; Temp. 32°,6;

Versuch 25. Vorbereitung wie beim vorigen, aber keine Manometercanüle. Kaninchen von 984 Grm.; vor der Injection Puls 196; Respiration 94; Temperatur 38°,6.

11 h. 5 m. Injection von 0,01 Grm. Saponin und 0,002 Grm. Digitalin.
11 h. 10 m. Puls 164; Respir. 72; Temp. 36°,4;
11 h. 14 m. Puls 170; Respir. 66 kurz, mühsam; Temp. 36°,2;
11 h. 21 m. Nochmals 0,005 Grm. Saponin injicirt;
11 h. 27 m. Puls 162; Resp. 92; Temp. 35°,8;
11 h. 30 m. Brust geöffnet, Herz frei gelegt, künstliche Respiration; Puls 168;
11 h. 36 m. Puls 138; Temp. 34°,6;
11 h. 40 m. Puls 144; Aortenklemme von 1/2 Minute; Herzfrequenz sinkt auf 24;
11 h. 42 m. ohne Klemme; 126 Contractionen; Temp. 34°,2;
11 h. 43 m. wieder Aortenklemme; 18 Pulse; Temp. 34°,0;
11 h. 45 m. ohne Klemme; Puls 60; Temp. 33°,8;
11 h. 47 m. mit Klemme; Puls sinkt auf 24.
(Bis dahin waren Vagusendigungen und Hemmungscentren im Herzen noch nicht gelähmt.)
11 h. 50 m. Venensinus bei 100 Millim. Rollenabstand 1/2 Min. gereizt; Frequenz steigt auf 138; Temp. 33°,2;
11 h. 53 m. auch die Aortenklemme bewirkt Zunahme der Frequenz der Herzcontractionen (126 per 1 Min.);
11 h. 55 m. ohne Klemme und Reizung 96 Pulse; Temp. 32°,8;
11 h. 57 m. ohne Reizung und Klemme 72 Pulse;
11 h. 59 m. Venensinus bei 50 Millim. Abstand gereizt; 84 Pulse;
12 h. — m. ohne Reizung und Klemme 66 Pulse;
12 h. 4 m. Aortenklemme von 2/3 Minute; Frequenz 120;
12 h. 5 m. ohne Klemme in Nachwirkung 84 Pulse; Temp. 32°,4;

12 h. 8 m. Venensinus bei 130 Millim. Abstand gereizt; Pulsfrequenz 90;
12 h. 12 m. ohne Reizung; Pulsfrequenz 66; Temp. 32°,2.

Vorstehende Versuche beweisen übereinstimmend, dass Digitalininjection bei saponisirten Kaninchen die Lähmung der Vagusendigungen und Hemmungscentren im Herzen (welche Digitalin reizt) lange Zeit — in beiden Fällen 40 Min. — hintanzusetzen vermag. Auf die Dauer ist es indess diesen Einfluss auszuüben nicht im Stande, und wie beim Frosch, bei welchem der Verlauf der Vergiftung zu rasch ist, um obige Thatsachen zu beobachten, resultirt schliesslich ein Saponinherz, bei welchem Vagusreiz keine Verlangsamung oder Stillstand, Reizung der Venensinus und Aortenklemme dagegen, wie beim unvergifteten Herzen und durchschnittenen zuführenden Nerven, beträchtliche Pulsbeschleunigung hervorruft. Der Antagonismus der Saponin- und Digitalinwirkung macht sich sonach auch betreffs des Vagus und der Hemmungscentren im Herzen geltend und mag es diese Thatsache mit erklären, warum durch Digitalinbeibringung, wie wir unter 7 zeigen werden, der letale Ausgang der Saponinvergiftung hinausgeschoben wird. Ehe wir auf diesen Punkt weiter eingehen, haben wir uns nur noch mit dem Verhalten der Respiration zu beschäftigen und formuliren die hierauf bezügliche Frage wie folgt:

5. Ist Digitalin im Stande, die zufolge der Saponisirung retardirte Respiration zu beschleunigen? bezw. dem Eintritt der Paralyse des Athemcentrum in der Medulla oblongata dauernd entgegenzuwirken? Der erste Theil dieser Frage muss mit Bezugnahme auf die zuvor berichteten Versuche 23 und 25, sowie auf den sogleich mitzutheilenden Versuch 26 unbedingt bejaht, der zweite dagegen verneint werden.

Versuch 26. Kaninchen von 1280 Grm. Injectionscanüle in die Vena jug. ext. Das Thier wurde nicht festgebunden. Vor der Injection R. 120, P. —, Temp. 38°,2.

11 h. 40 m. Injection von 0,02 Grm. Saponin und ebensoviel Digitalin in die V. jug.;
11 h. 45 m. R. 120, P. 180, Temp. 37°,8,
12 h. 10 m. R. 106, P. 180, Temp. 37°,4; das Thier säuft und frisst;
12 h. 20 m. R. 96, P. 180, Temp. 37°,0;
12 h. 25 m. Thier urinirt; sitzt mit gesenktem Kopf und nach vorn im stumpfen Winkel auseinander weichenden Ohren da; es vermag, da die Hinterbeine paretisch werden, sich nur mühsam umzuwenden; auch die Vorderpfoten sind eingeknickt;

12 h. 45 m. Die Parese der Hinterbeine ist complet; es sinkt auf die Seite und ist offenbar moribund. Es wird schnell tracheotomirt und künstliche Respiration eingeleitet; Brust geöffnet, Herz freigelegt.

(Vor der Eröffnung der Brust R. 60; P. 60; Temp. 36°,8.)

12 h. 52 m. Herzstillstand; Reizung der Venensinus löst noch 5 schnell auf einander folgende Herzcontractionen aus; darauf steht das Herz, dessen Musculatur **nicht** mehr durch Inductionsströme erregbar ist, still.

Indem ich auf die p. 83 meiner Monographie gegebene Zusammenstellung über die Athemfrequenz bei Saponinvergiftung, aus welcher ein constantes Sinken der ersteren auf 40 und 30 (und nach der Vagusdiscision auf 16 und 10) ersichtlich ist, verweise, glaube ich mich zu dem Ausspruch berechtigt, dass Digitalin dieser Retardation (vorstehenden Falls war 60 die geringste Zahl) bei der Saponinvergiftung bis kurz vor dem Tode vorbeugt. Der später zu berichtende Versuch 27 wird die Thatsache, dass Digitalininjection die Paralysirung des respiratorischen Centrum in der Med. oblong. bei saponisirten Kaninchen sehr lange aufzuhalten vermag, ebenfalls bestätigen.

Eine weitere, bei den Froschversuchen ebenfalls nicht berührte Frage betrifft die **Temperatur** und lässt sich wie folgt formuliren:

6. **Vermag Digitalininjection das stetige, rapide und tiefe Sinken der Körpertemperatur bei saponisirten Warmblütern zu verhindern, oder wenigstens aufzuhalten?** Ein Blick in die nachstehende, nach den Resultaten meiner Versuche entworfene Tabelle lehrt, dass es weder das eine, noch das andere vermag. Es ist dies abermals ein Beweis, dass der Antagonismus der physiologischen Wirkungen des Saponin und Digitalin, in wie vielfacher Hinsicht er bei oberflächlicher Betrachtung auch sich zu documentiren scheint, doch nichts weniger als complet genannt werden darf.

Versuche an Kaninchen.

No. des Vers.	Temp. vor der Saponisirung u. Digitalininject.	Versuchsdauer	Niedrigster Stand des Thermomet.	Bemerkungen.
1	38°,4	31 Min.	33°,6	Brust geöffnet;
3	38°,6	64 „	33°,4	Brust geöffnet;
12	38°,0	92 „	34°,6	Kymographion-Versuch;
13	38°,4	117 „	33°,2	Kymographion-Versuch;
15	38°,6	94 „	32°,8	Brust geöffnet;
23	38°,2	86 „	32°,6	Brust geöffn. (vordem 33°,8);
24	38°,4	45 „	32°,2	Brust geöffnet;
25	38°,6	1 Stunde	32°,2	Brust zuletzt geöffnet;
26	38°,2	1 „	36°,8	Brust intact;
27	38°,6	7 Stunden	35°,2	Subcut. Injection. Thier intact.

Die aufgeführten Zahlen sprechen für sich selbst und haben um so weniger etwas Ueberraschendes, als Digitalin selbst die Temperatur herabsetzt; trotzdem ist nicht ersichtlich, dass durch dasselbe das Sinken der Körperwärme bei zuvor saponisirten Kaninchen beschleunigt würde. Ich verweise betreffs dieser Punkte auf p. 84 und 85 meiner Monographie. Entsprechend dem I. Abschnitt haben wir nun noch 2 Fragen zu beantworten; nämlich:

7. **Vermag Digitalin in Vergiftungsfällen durch Saponin das letale Ende hinauszuschieben?** Die Beantwortung ergiebt sich aus nachstehendem Versuch 27, bei welchem über die doppelte letale Dosis sowohl Saponin, als Digitalin angewandt wurde und gleichwohl das Thier noch über 7 Stunden lebte. Es sei mir gestattet, hier nochmals zu erinnern, dass ein Kaninchen von 1 Kilo nach Infusion von wenig über 0,01 Grm. ausnahmslos in spätestens $1\frac{1}{2}$ Stunden zu Grunde geht.

Versuch 27. Kaninchen von 1340 Grm.; Puls 244; Temp. 38°,6; Respir. 126; Thier bleibt ungefesselt und erhält 0,05 Grm. Digitalin und

11 h. 45 m. 0,08 Grm. Saponin subcutan;

12 h. 10 m. Puls 244; Temper. 38°,2; Resp. 120; Thier läuft munter umher; frisst und säuft;

12 h. 15 m. Thier in halbliegender Stellung, frisst nicht mehr; läuft aber angestossen noch umher; Ohren nach hinten gelegt und steif gehalten;

12 h. 30 m. Puls 246; Temp. 38°,2; Resp. 90; Thier frisst nicht mehr, sitzt aber sonst in Hasenstellung aufrecht;

3 h. — m. Hinterbeine ganz gelähmt, Zuckungen, Kopf nach vorn gesenkt, Ohren im Winkel nach vorn geneigt; Puls 224; Temp. 36°,4; Resp. 78;

5 h. — m. Puls 198; Temp. 35°,2; Resp. 60; Thier moribund; kurz vor 7 Uhr war dasselbe todt.

Um 5 Uhr lag es mit complet gelähmten Beinen auf der linken Seite; auch die Vorderbeine waren paretisch; zuweilen klonische Krämpfe; Cornea reagirte auf Insulte.

Dieser Versuch beweist, übereinstimmend mit den früher berichteten (23., 25., 26 u. s. w.), dass Digitalin in Vergiftungsfällen durch Saponin das letale Ende thatsächlich hinausschiebt. Zu verneinen ist dagegen für Warmblüter, wie für Frösche, die letzte Frage:

8. **Ist bei Anwendung letaler Digitalin- als Antidot letaler Saponindosen bei Kaninchen Lebensrettung möglich?** Der Grund hiervon liegt in der Thatsache, dass Digitalin selbst schliesslich Lähmung der musculomotorischen Ganglien und Unerregbarkeit der Musculatur des Herzens durch Inductionsströme nach sich zieht und ausserdem der Paralysirung der Vagus-

endigungen, Hemmungscentren im Herzen, des Athem- und vasomotorischen Centrum in der Medulla oblongata wohl auf längere Zeit, aber keineswegs dauernd vorbeugen kann. Im Uebrigen verweise ich auf die Schlusssätze und bemerke nachdrücklich nur noch betreffs des pathologisch-anatomischen Befundes nach Saponin-Digitalin-Vergiftung, dass derselbe, wie die Obductionen von 11 Kaninchen und 1 Hunde bewiesen, ebenso negativ ausfällt, als bei Saponisirung allein. Anlangend das Herz, so sind auch hier die Ventrikel leer, contrahirt, rechterseits in der Regel ein sulziges Coagulum; die Vorhöfe dagegen, namentlich der rechte, prall mit Blut von dunkelkirschrother Farbe und sulzigen Gerinnungen angefüllt. Lungen nur selten und abschnittsweise hyperämisch; im Hirn und den Abdominalorganen keinerlei Abweichungen von der Norm.

III. Kymographionversuch am Hunde.

Hund von 5 Kilo 920 Grm.; Canüle in die A. femoralis gebunden und mit dem Ludwig'schen Kymographion in Verbindung gesetzt; Injectionscanüle in die Schenkelvene der anderen Seite.

11 h. 8 m. T. 37°,8; Puls 94; Resp. 20; Blutdruck 170 (Curve I.);

11 h. 10 m. erste Saponininjection: Curve dadurch (0,03) nicht geändert;

11 h. 30 m. zweite Saponinjection (0,03): Blutdruck 160; die hier nicht wiedergegebene Curve bleibt unverändert;

11 h. 34 m. dritte Saponin- (0,06) und erste Digitalin- (0,002) Injection; von letzterer ab (DI Curve II) ändert sich die Saponincurve sofort und wird der normalen (Curve I) ähnlich; enormes Ansteigen der Pulswelle; Blutdruck 160;

11 h. 58 m. Temp. 36°,4; Puls 60; Resp. 18; Blutdruck 158 Mm. Hg;

12 h. 20 m. Temp. 36°; Puls 164; Resp. 16; Blutdruck 126 Millim.; Saponinwirkung;

12 h. 30 m. Temp. 35°,8; Puls 176; Resp. 13; Blutdruck fällt auf 100, dann auf 80;

12 h. 35 m. zweite Digitalin-Injection; Blutdruck vorher 50, dann 80 (Curve III);

12 h. 37 m. Digitalinwirkung in der Curve (IV) sichtbar; Blutdruck 70;

12 h. 45 m. dritte Injection von 0,002 Grm. Digitalin (Curve V) Blutdruck 50;

12 h. 48 m. vierte Saponin-Injection von 0,02 Grm. (Curve III); sofort steigt der Blutdruck auf 145 und bleibt während eines Trommelumganges hoch, um nach 2 Minuten

12 h. 50 m. bereits rapid auf 20 Millim. Hg und

12 h. 55 m. auf 0 zu fallen. Temp. ante mortem 32°,8.

Auch die Obduction dieses Hundes ergab nur die oben von den Kaninchenexperimenten verzeichneten negativen Resultate. Zu bemerken

ist noch, dass dieser Hund, übereinstimmend mit den in meiner Monographie (p. 103) angegebenen Dosen, 0,12 Grm. Saponin (Infusion in die Vene) bedurfte, ehe die charakteristische Saponin-Curve (Curve II a) an der Kymographiontrommel aufgezeichnet wurde.

Schlusssätze.

1. Das durch Saponin gestillte Froschherz wird durch Digitalin, das durch letzteres zum Stillstand gebrachte durch Saponin wieder in Bewegung gesetzt. Digitalin wirkt hierbei durch starke Erregung der musculomotorischen Ganglien, Saponin durch Herabsetzung der durch das Digitalin hochgradig — bis zum Stillstande in der Systole oder Diastole — erregten Hemmungsmechanismen (Vagusendigungen) im Herzen.

2. In gleicher Weise ruft Digitalin nach Saponin- und Saponin nach Digitalininjection Beschleunigung der auf das Aeusserste retardirten Herzaction hervor.

3. Digitalin bedingt, wie man am freigelegten Froschherzen und an von Kaninchen und Hunden gewonnenen Kymographioncurven nachweisen kann, am Saponinherzen Verstärkung der completer und ergiebiger werdenden Herzcontractionen. In den gen. Curven spricht sich diese Thatsache in erheblichem Höherwerden der Pulswelle aus.

4. Digitalininjection vermag die auf Saponisirung folgende Lähmung der Vagusendigungen und Hemmungscentren im Herzen längere Zeit, aber nicht dauernd hintanzuhalten.

5. Ebenso vermag Digitalin das nach Saponinbeibringung bei Kaninchen stetig und rapid, bei Hunden dagegen langsam erfolgende (in Paralysirung der Gefässnerven begründete) hochgradige Sinken des Blutdrucks lange Zeit aufzuhalten.

6. Nicht minder verzögert die Digitalininjection den Eintritt der die Saponinvergiftung charakterisirenden, intensiven Herabsetzung des Athemcentrums in der Medulla oblongata. Die sonst bis auf die Hälfte (und darunter) der gewöhnlichen Zahl der Athemzüge verlangsamte Respiration saponisirter Kaninchen und Hunde bewahrt bis kurz vor dem Tode eine mittle Frequenz.

7. Dagegen vermag Digitalin — wie vorauszusehen, da es selbst Temperaturerniedrigung bedingt — das schnelle und tiefe Sinken der Körpertemperatur bei saponisirten Kaninchen und Hunden nicht aufzuhalten.

8. Dafern Digitalin, welches schliesslich selbst ebenfalls Lähmung

der musculomotorischen Ganglien und Unerregbarkeit der Musculatur des Herzens durch Inductionsströme erzeugt, der Lähmung der genannten Centren sowohl, als dem Verfallen des Herzmuskels in Starre nur eine Zeit lang vorbeugt, um zuletzt in entgegengesetzter Richtung zu wirken, so ist auch der anscheinend in mehrfacher Hinsicht deutlich ausgesprochene Antagonismus in den physiologischen Wirkungen beider Glukoside nicht nur als ein incompleter, sondern auch (man vgl. ferner 4.) als ein durch Zeitdauer, bezw. Stadium der Vergiftung begrenzter anzusprechen.

9. Ausserdem ist dieser incomplete und relative Antagonismus des Saponin und Digitalin auch von der Höhe der angewandten Giftdosis insofern abhängig, als er bei kleineren, langsamer zu Paralyse der musculomotorischen Ganglien und Starre des Herzmuskels führenden Dosen sich stärker und anhaltender, als bei grossen, rasch in angegebener Weise Herzlähmung bedingenden geltend machen wird.

10. Nichtsdestoweniger vermag Digitalin jedenfalls das letale Ende der Saponinvergiftung (dasselbe für Saponin bei Digitalinvergiftung habe ich nicht bewiesen) hinauszuschieben.

11. Als Antidot des Saponin im toxikologischen Sinne kann indess Digitalin, da Anwendung letaler Dosen des letzteren nach Beibringung letaler Saponindosen Lebensrettung zu bringen nicht im Stande ist, nicht gelten.

12. Ob es trotzdem vielleicht bei grossen Thieren und dem Menschen (deren Herznerven, Gefäss- und Athemcentrum dem Saponin grösseren Widerstand leistet, als dasjenige von Fröschen und Kaninchen) dadurch, dass es den Verlauf der Saponinvergiftung protrahirt und dem Organismus somit zur Elimination des Giftes Zeit gewährt, in einschlägigen Fällen sich nützlich erweisen wird*), müssen fernere Beobachtungen lehren.

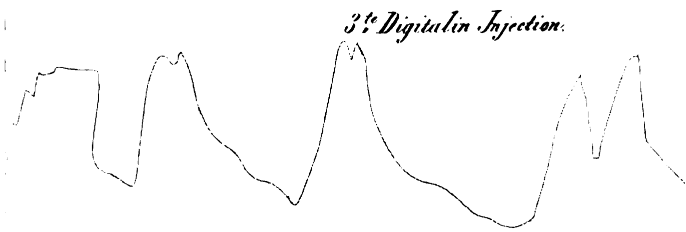
Uebrigens betone ich hier, wie ich am Schlusse meiner Monographie über Saponin (p. 103) gethan, nochmals ausdrücklich, dass die von mir an Kaninchen gemachten Erfahrungen nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen. —

*) Etwa nach Analogie der künstlichen Respiration bei der Strychninvergiftung.

Curve II







rs.)

alin-Wirkung) B.D steigt auf 114.

B.D-70

B.D.-96.

Lith v Oscar Kirstenau, Leipzig.



IX.

Die künstliche Erzeugung der Tuberculose.

Von

E. Klebs.

Die Frage der künstlichen Erzeugung der Tuberculose wurde vor einigen Jahren so lebhaft discutirt, dass es auffallend erscheinen mag, wenn seit dieser Zeit keine neuen Untersuchungen angestellt sind, und könnte deshalb Mancher glauben, dass diese Angelegenheit erledigt sei, trotzdem damals die widersprechendsten Resultate zu Tage gefördert sind. Damit nicht der Verdacht erwächst, dass ich im Geringsten die von mir in Deutschland vertretene Lehre von der Specificität des Tuberkel-Giftes (sit venia verbo) aufzugeben geneigt wäre, ergreife ich die Gelegenheit, welche durch die Vollendung einiger einschlagenden Versuche gegeben ist, um mich über den Stand der Sache auszusprechen und einen kleinen experimentalen Beitrag zu derselben anzufügen. Ich thue dies um so lieber, als, wie ich glaube, der Zustand, in welchem sich die Frage augenblicklich befindet, eine gute Nutzanwendung für die experimentelle Pathologie gestattet.

Es stehen sich zwei Anschauungen scheinbar unvereinbar gegenüber, diejenige der specifischen Tuberkelgenese und diejenige, welche annimmt, dass Tuberculose durch alle möglichen Irritamente erzeugt wird, sofern dieselben käsigen Eiter liefern. Als die Hauptvertreter der letzteren müssen Cohnheim und Fränkel bezeichnet werden, die durch eine Reihe scheinbar äusserst logisch aneinander geketteter Versuche diesen Standpunkt gewonnen haben, trotz ihrer, wie sie selbst sagen, demselben ursprünglich entgegenstehenden klinischen

Anschauungen. Dieselben beabsichtigten*), nachdem sie zuerst sich von der Entstehung des Tuberkels nach der Uebertragung tuberculöser Substanz überzeugt hatten, die Frage in der Richtung weiter zu verfolgen, ob auch andere, nicht tuberkelhaltige Körperbestandtheile eines tuberculösen Individuums denselben Effect hervorbringen, ob also das tuberculöse Virus auch ausserhalb der tuberculösen Neubildung im Körper verbreitet ist. In der That gelang dies, aber gleichzeitige Versuche mit Leichentheilen nicht tuberculöser Individuen hatten dasselbe Resultat. Die Autoren glaubten demnach einen ganz neuen Standpunkt gewonnen zu haben, der dann fernerhin durch sinnreiche Modification der Versuchsbedingungen weitere Unterstützung zu finden schien. Alle möglichen Verletzungen brachten, wie auch schon Sanderson und W. Fox gefunden hatten, Tuberculose hervor, so dass den Experimentatoren die bis dahin benutzte Thiergattung, das Meerschweinchen, verdächtig wurde, wie dies Anderen ebenfalls ergangen ist. Sie nahmen daher das kräftigere Hundegeschlecht in Angriff und injicirten drei Thieren verdünnten und filtrirten Abscesseiter von Meerschweinchen, die mit nicht tuberculösen Substanzen geimpft waren, in die V. jugularis und erhielten eine ausgesprochene Miliartuberculose, welche bei zweien nach 30 und 39 Tagen den Tod herbeiführte.

Es ist klar, dass dieser Versuch eigentlich nur die Schlussfolgerung gestattet, dass „abgestorbener und eingedickter Eiter“ vom Meerschweinchen „es ist, dessen Aufnahme in die Circulation die Tuberculose ihre Entstehung verdankt.“ Mit dieser Einschaltung könnte der von den Autoren ausgesprochene Satz einige Wahrscheinlichkeit haben und wir würden alsdann vielleicht in dieser Thiergattung die Quelle oder eine der Quellen des tuberculösen Giftes besitzen; jedoch ziehen die Autoren vor, lieber ganz der Idee eines specifischen Giftstoffes zu entsagen und nur der grösseren Neigung zur Bildung käsigen, eingedickten Eiters bei diesen Thieren Gewicht beizulegen. Ich glaube, dass dieser Punkt noch einige weitere Begründung verdient hätte, namentlich da wir doch beim Menschen so zahllose Fälle von käsigen Herden kennen, welche nie zu Tuberculose führen (ich erinnere nur an die käsigen Herde bei syphilitischen Neubildungen und Carcinomen).

Es sei mir gestattet, jetzt nach geraumer Zeit meine Gedanken mitzutheilen, welche mir bei dem, wie begreiflich, sehr sorgfältigen

*) J. Cohnheim und B. Fränkel, experimentelle Untersuchungen über die Uebertragbarkeit der Tuberculose auf Thiere. Virchow's Archiv B. 45. S. 216.

Studium der Arbeit aufstiegen, deren crasser Widerspruch gegen die von mir erhaltenen Resultate mit keinem Wort gedacht und in Rechnung gebracht wird. Ich mochte damals wohl meinen Freunden etwas zürnen, dass sie über diesen Punkt so ganz und gar fortgegangen waren, allein ich musste mir sagen, dass wohl nur die Unmöglichkeit einer Aufklärung des Widerspruchs sie dazu veranlasst habe. Ich durchging nun die möglichen Versuchsfehler, konnte aber in meinen keine solchen finden, und musste, da ich überhaupt niemals käsige Eiterungen bei Meerschweinchen erhalten hatte (mit Ausnahme einer Zinoberinjection in die Bauchhöhle, Virch. Arch. B. 44. S. 277, Vers. 8), wohl annnehmen, dass unsere Versuchsbedingungen wesentlich verschiedene gewesen sein müssen. Ich habe in den 4—5 Jahren, welche seit unseren Versuchen vergangen sind, zahllose Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen gemacht, welche zum Theil sehr lange Zeit angedauert haben, ich erwähne nur Einheilungen von Fremdkörpern zu den verschiedensten Zwecken, Durchschneidungen und Exstirpation der verschiedensten Organe. Aehnliche langdauernde Versuche sind von vielen Andern gemacht worden, ich erinnere z. B. an die Verletzungen des Rückenmarks, welche Westphal bei Meerschweinchen machte, an die Versuche von Gudden, welche ich zum Theil wiederholt habe. Niemals habe ich nach derartigen Verletzungen und tiefen Eingriffen Tuberculose entstehen sehen, noch ist dies von Anderen bemerkt worden, vielmehr sieht man bei denselben, wie es die Absicht des Experimentators war, die Thiere im Uebrigen trefflich gedeihen. So dürfen wir denn wohl auch die Vermuthung der beiden Autoren, dass bei Kaninchen mit Sympathicusdurchschneidung der Tod als Folge der dadurch entstehenden Tuberculose aufzufassen wäre, als zu weit gehende Hypothese betrachten. Ich habe übrigens solche Thiere viele Monate die Operation überstehen sehn, bis sie, zu anderem Zwecke geschlachtet, sich als vollkommen gesund erwiesen.

So konnte es denn nicht fehlen, dass ich mehr und mehr zu der Ueberzeugung gedrängt wurde, dass die beiden Autoren wenig bewiesen hätten, weil sie zu viel beweisen wollten und es musste eine Quelle des Irrthums in ihren Experimenten vorhanden sein, welche die Resultate derselben beeinträchtigte. Schon vor Allem musste Eines verdächtig sein, dass sie nämlich durch das Auftreten käsiger Eiterungen bei ihren mannigfaltigen Impfversuchen gedrängt wurden, dieselben in Beziehung zur Tuberculose zu setzen. Sehen wir doch die Tuberculose im menschlichen Körper sowohl unabhängig von käsigen Herden auftreten, wie selbst Buhl zugiebt, als auch in

zahlreichen Fällen von Impftuberculose keine Spur von Eiterbildung eintreten; ich erinnere nur an meine Impfungen in der Bauchhöhle von Meerschweinchen, bei denen niemals Eiter gebildet, resp. eingedickt wurde und bei denen die frischen grauen Tuberkel wieder zur Infection neuer Thiere gebraucht wurden.

Nachdem nun in der neueren Zeit nachgewiesen worden ist, dass die übermässige Zellvermehrung nach Verletzungen, die Eiterbildung im Wesentlichen als eine Folge der Infection zu betrachten ist, wird auch die Annahme einer solchen oder einer Verunreinigung überhaupt zugelassen werden müssen. Ich will hier bemerken, dass auch bei Kaninchen die Bildung käsiger Herde nach operativen Eingriffen von selbst längerer Dauer (Fremdkörper) ganz und gar vermieden werden kann, wenn die Thiere reinlich gehalten und gut gefüttert werden.

Es sind demnach zwei Möglichkeiten vorhanden, welche unsere Versuchsresultate getrübt haben können: entweder sind die zu Tuberculose führenden käsigen Eiterungen in den Versuchen von Cohnheim und Fränkel durch Verunreinigung von septischen und tuberculösen Infectionsstoffen bedingt oder ich habe deshalb keine Tuberculose nach Einführung von käsigen Massen erhalten, weil dieselben nicht den richtigen und gleichen Ursprung hatten, wie in den Versuchen von C. und F. Das Letztere als unmittelbare Beobachtungsthatsache anerkennend, werden wir also den Satz von C. und F. dahin modificiren müssen, dass nur gewisse Formen des käsigen Eiters die Fähigkeit besitzen, Tuberculose hervorzurufen, wie dieses auch schon bei menschlichen Affectionen, z. B. bei Wirbelcaries, zu constatiren ist, bei welcher tuberculöse und nicht tuberculöse Formen vorkommen; der primäre Herd kann in beiden Fällen vollkommen gleich sich verhalten, ebenso die Dauer des Processes, das Alter des Individuums und der allmählig sich heranbildende Marasmus. In dieser Beziehung liefern namentlich die Nekrosen der untersten Brust- und obersten Lendenwirbel schlagende Beispiele, indem die einen zur Bildung kolossaler Psoasabscesse führen, während die andern gewöhnlich schon früher durch Miliartuberculose den Tod herbeiführen. Wir kommen demnach auch auf diesem Wege zu der Ueberzeugung, dass es nur eine Beimischung des käsigen Eiters sein muss, welche Tuberculose hervorruft.

Es bleibt jetzt noch die Frage übrig, ob in den Versuchen von C. und F. wirklich die Möglichkeit einer Fehlerquelle absolut ausgeschlossen ist. Die Beobachter legen mit Recht das grösste Gewicht

auf die 3 erwähnten Versuche an Hunden, bei denen Injection verdünnten und von flockigen Bestandtheilen befreiten Eiters in die Venen intensive in kurzer Zeit zum Tod führende Miliartuberculose erzeugte. Ich kenne zwar Fälle von sog. spontaner Miliartuberculose bei Hunden und werde weiter unten einen solchen anführen, der auch genetisch grosses Interesse darbietet, indessen stehe ich keineswegs an zuzugestehen, dass in den obigen Versuchen die nach der Injection eintretende, über so viele Organe ausgebreitete Miliartuberculose wohl nur als Folge der Injection betrachtet werden kann. Allein die eigentliche, entscheidende Frage, welche hier zu erheben ist, ist die nach der Natur der injicirten Substanz, und dieser gegenüber habe ich schon damals Zweifel nicht unterdrücken können, ob die nicht-tuberculöse Natur derselben denn so sicher gestellt ist? Die injicirte Substanz stammte freilich von Meerschweinchen her, welchen nicht-tuberculöse Körper in die Bauchhöhle eingeführt waren, wie die Verff. angeben. Aber konnte nicht eine Verunreinigung derselben oder der Wunde stattgefunden haben? Es ist ganz entschieden zu verlangen, dass wir Genaueres über die Art der Operation und der Heilung der Wunde, den Aufenthalt der Thiere nach der Operation und ihren Krankheitsverlauf erfahren, bevor wir, dieser Versicherung entsprechend, die Möglichkeit einer unabsichtlichen tuberculösen Infection der operirten Thiere ausschliessen können. Haben doch von Köster mitgetheilte Erfahrungen gezeigt, dass selbst unverletzte Thiere in anatomischem Küchen (in Würzburg) tuberculös werden können, und andererseits haben septische Verunreinigungen in der That in den von C. und F. benutzten Fällen stattgefunden, denn ohne dieselben kommt es eben nicht zur Bildung von käsig-eitrigen Herden bei Meerschweinchen, wie ausser vielen anderen, früher mitgetheilten auch einige weiter unten folgende Versuche beweisen werden.

Ich habe daher schon bei dem Studium der Arbeit von C. und F. nicht die Vermuthung einer unabsichtlichen tuberculösen Infection der Thiere unterdrücken können, indess mochte ich dieselbe nicht aussprechen, da bestimmtere Anhaltspunkte dafür fehlten*); es hielt mich sogar diese Besorgniss ab, weitere Versuche in derselben Richtung in Ställen zu machen, welche schon früher zu Tuberkel-

*) Erst jetzt halte ich mich für berechtigt, dieses Bedenken zu äussern, da mir H. Dr. B. Fränkel auf der Leipziger Naturforscherversammlung mittheilte, dass seine Versuche nicht mehr in der früheren Art gelingen wollten. Meine Vermuthung, dass er wahrscheinlich andere Localitäten benutze, wurde mir von ihm bestätigt.

versuchen gedient hatten; vielmehr lag in meinem Plan, diese Versuche erst aufzunehmen, nachdem ich mir in einem ausserhalb der Stadt gelegenen Landhause frische Ställe und Zucht angelegt hatte. Meine Uebersiedelung nach Würzburg verhinderte dieses Unternehmen; erst jetzt werde ich im Stande sein, die Versuche wieder aufzunehmen in Ställen, welche noch nie von tub. Thieren bewohnt waren und an Exemplaren von Zuchten, die sich durch mehrere Generationen als vollkommen gesund erwiesen haben.

Wir können als Resultat dieser Ueberlegung folgenden Satz formuliren: Es ist noch nicht erwiesen, dass käsiger Eiter des Meerschweinchens jedes Mal Tuberculose erzeugt, wenn derselbe auf andere Thiere übertragen wird, da die Möglichkeit einer unbeabsichtigten tuberc. Infection der Versuchsthiere nicht ausgeschlossen ist.

Diese negative Versicherung erhält einen positiven Werth, wenn man die oben angeführten Resultate der klinischen Beobachtung berücksichtigt. In dieser Beziehung dürfte es gut sein, daran zu erinnern, dass unsere Versuche an Thieren zwar die Beobachtungen der Pathologie ergänzen und erläutern können, indem sie einfachere Bedingungen einführen, dass sie aber niemals eine einfache und unzweideutige Beobachtung am Krankenbett und Sectionstisch zu annulliren im Stande sind.

Ich gehe nun zu der Mittheilung einiger Versuche über, welche wenigstens beweisen werden, dass die Frage der Tuberculose noch nicht definitiv erledigt ist.

Zuerst will ich einige Versuche wiedergeben, welche sich auf die von Gerlach*) gemachte Angabe beziehen, dass die Tuberculose des Rindviehs (Perlsucht) durch die Milch übertragbar ist.

1. Versuchsreihe. Anfang Mai 1871 erhielt ich von Herrn Prof. Dr. Leonhard Milch von einer tuberculösen Kuh, welche ich von nun an längere Zeit hindurch regelmässig und in frischem Zustande täglich durch meinen Diener abholen liess. Dieselbe war von gutem Aussehen, doch konnte eine chemische Analyse damals noch nicht gemacht werden, da mir die zu derselben nöthigen Hülfsmittel fehlten.

Zu den Versuchen mit der Milch dienten 9 Meerschweinchen, welche ich von einer befreundeten Familie erhielt, aus einer Zucht, die mir schon seit längerer Zeit zahlreiche, stets gesunde Thiere zu Versuchen geliefert hatte.

*) A. C. Gerlach, zweiter Jahresbericht d. k. Thierarzneischule zu Hannover. 1869.

Erste Abtheilung.

Fünf derselben, alles wohlgenährte, ganz oder beinahe erwachsene Thiere wurden in einen noch nicht zu derartigen Experimenten gebrauchten Käfig gebracht und ihnen die Milch neben einer Brodnahrung vorgesetzt. Sie nahmen die erstere begierig, so dass in den ersten beiden Tagen (am 9. und 10. Mai) c. ½ Maass Milch verbraucht wurde. Das kleinste dieser Thiere wog am 19. Mai 387,38 Grm. und verlor, ohne Nahrung gelassen, in 6 h. 27. m. 20 Grm. oder pro Grm. und Minute: 0,80045 Mgr. am Körpergewicht, das normale Verhältniss. Das weitere ergiebt sich aus dem damals aufgenommenen Protokollen:

21. Mai. Von diesen Meerschweinchen ist heute eines gestorben, ein starkes männliches Thier. Dasselbe ist jetzt bedeutend abgemagert, im Mesenterium alles Fett verschwunden. Die Magen- und Darmschleimhaut ist stark geröthet, verdickt, feucht, keine Geschwüre oder Follikelschwellungen. Im ileo-cöcalen Drüsenstrang des Mesenteriums befinden sich 2 länglich-ovale Knoten von je 1 Dec. Länge und wenig geringerer Breite, vergrösserte Lymphdrüsen von gelbgrauer Farbe und ziemlich bedeutender Consistenz, auf dem Durchschnitt sieht man in die graue Grundsubstanz zahlreiche mattgelbe Knötchen eingelagert. In der Leber und Milz zahlreiche hirsekorn- bis erbsengrosse käsige Knoten, einzelne durch Vereinigung mehrerer kleiner Knoten entstanden. Sämmtliche Knoten bestehen theils aus einem käsigen, aus kleinen verfetteten, zum Theil zerfallenen Zellen zusammengesetzten Brei, theils aus derbem Bindegewebe, in das zahlreiche runde Zellen- und Detritusherde eingelagert sind. Die übrigen Lymphdrüsen und die Nieren sind frei, ebenso die Lungen, welche blutreich und ödematös sind. Die Harnblase enthält viel klaren, blassen Harn.

14. Juni. Heute ist das 2. Meerschweinchen gestorben, ebenfalls ein starkes Thier, welches bedeutend abgemagert ist, die Haare struppig. Die Leber ist sehr gross und zeigt auf ihrer vorderen Fläche eine kreisrunde, etwa frankgrosse, eigenthümlich veränderte Partie. Das Centrum derselben ist eingesunken, weissröthlich gefärbt, von radiär ausstrahlenden weisslichen Narbenzügen durchsetzt, zwischen denen spärliche gelbe Knötchen eingesprengt sind; gegen die Peripherie mehren sich dieselben und bilden an derselben eine zusammenhängende Zone, welche die centrale narbige Partie allseitig umgiebt; die grösseren Knoten dieses Theils sind durch das Zusammenfliessen kleiner Knötchen entstanden. Nach aussen dringen einzelne Reihen von Knötchen in das unversehrte Lebergewebe ein. Mikroskopisch bestehen die Knoten aus kleinen, verfetteten Lymphzellen, welche den portalen Theil der Acini und die Caps. Glissonii erfüllen. Zwischen denselben findet man noch stellenweise atrophische Leberzellen. — Die übrigen Organe sind frei, im Darm gallenloser Inhalt (Gallenretention), dabei kein Icterus bemerkbar. Leider wurde durch ein Versehen des Dieners das Thier der weiteren Untersuchung entzogen.

30. Juni. Die drei letzten der 5 mit tuberculöser Milch gefütterten Meerschweinchen werden heute getödtet. In der ersten Zeit der Fütterung sahen dieselben schlecht aus und waren augenscheinlich abgemagert, die Haare struppig; jetzt ist das Fell wieder glatt und sind die Formen gerundet.

1. Starkes Männchen; am untern Rande des rechten Leberlappens befindet sich ein 1,5 Cm. im Durchmesser haltender Knoten von derber, fibröser Beschaffenheit, im Innern mit in die bindegewebige Grundsubstanz eingesprengten käsigen Herden von fester Consistenz. Ausserdem an der Oberfläche der Leber stellenweise narbige Einziehungen, auf der Schnittfläche graue miliare Knoten. Milz, Lungen, Nieren frei; in den grossen mesenterialen Lymphdrüsen am Ende des Dünndarms zahlreiche graue Knoten mit käsigem Centrum, ebenso in den portalen Lymphdrüsen.

2. Starkes Männchen, fettreich, die Leber wie alle übrigen Organe frei.

3. Weibchen, mässig stark, bindegewebige Adhäsionen der Leberoberfläche mit dem Zwerchfell; an der Oberfläche der Leber zahlreiche narbige Einziehungen, keine Knoten. In der Milz 6—7 bis erbsengrosse Knoten mit fibröser Hülle und käsigem Centrum. Die käsigen Massen enthalten Eiterkörperchen und grosse, Lymphkörperchen einschliessende Zellen (Riesenzellen?).

Das Resultat dieser Versuchsreihe ist folgendes: Von 5 wohlgenährten Thieren aus gesunder Zucht erkrankten sämmtliche nach dem Genuss tuberculöser Milch schon nach wenigen Tagen, eines starb am 12., ein anderes am 26. Tage, die anderen erhielten sich und nahmen äusserlich ein gutes gesundes Aussehen an; bei ihrem am 42. Versuchstage künstlich herbeigeführten Tode zeigte sich, dass nur eines ganz frei von Veränderungen, ob geblieben oder geworden war, müssen wir dahin gestellt sein lassen. Analysirt man nun die bei den 4 übrigen gefundenen Veränderungen, so zeigt sich bei dem zuerst gestorbenen ein äusserst intensiver Magen- und Darmkatarrh, der bei den anderen nicht vorhanden war, sodann stark vergrösserte Lymphdrüsen des Mesenteriums, deren Veränderung als frische lymphatische Schwellung mit Bildung gelber, käsiger Herde bezeichnet werden kann; in der Leber und Milz käsige Knoten bis zur Grösse von Erbsen; bei dem zweiten, am 26. Tage verstorbenen findet sich nur in der Leber ein grosser tuberculöser Herd, dessen Centrum in bindegewebiges Narbengewebe umgewandelt war, während an der Peripherie der Process in bekannter Weise sich weiter entwickelt. Diese Neubildung, welche sich bis gegen die grossen Gallenwege erstreckte, hatte Gallenstauung ohne Icterus erzeugt und dadurch wahrscheinlich den Tod herbeigeführt.

Von den zwei letzten, erkrankten Thieren, die am 42. Tage

getödtet wurden, zeigte das eine ebenfalls eine ausgedehnte tuberc. Erkrankung der Leber, aber nur an einem Punkte hatte sich ein grösserer Knoten von 1½ Ctm. gebildet, an der Oberfläche vorhandene narbige Einziehungen deuten darauf hin, dass hier wie in dem vorigen Fall Rückbildungen des Processes stattgefunden haben. Die Mesenterialdrüsen sind noch erkrankt, während sie in dem vorigen Fall frei sind. Das letzte Thier endlich zeigte den Vorgang der Rückbildung am ausgeprägtesten in ausgedehnten Narbenbildungen der Leber, in der Milz sind dagegen noch grosse käsige Tuberkel vorhanden.

Wir sehen demnach, dass nach Fütterung mit tuberc. Milch:

1) Die Thiere sämmtlich in kurzer Zeit erkranken, dann sich aber wieder erholen.

2) Der frühzeitig eintretende Tod wird im Wesentlichen durch Magen- und Darmkatarrh veranlasst.

3) Die ersten tuberc. Veränderungen finden sich in den mesenterialen Lymphdrüsen, die weiteren in den portalen, endlich in der Leber und Milz.

4) Die Leberveränderungen bestehen in der Bildung multipler tuberculöser Herde, die entweder in der ganzen Substanz zerstreut sind oder von einem Centrum aus sich entwickeln. Ihre Rückbildung geschieht durch Narbenbildung und können die älteren Herde vernarben, während daneben frische, käsige gebildet werden. In der Milz scheinen die käsigen Knoten sich länger zu erhalten, als in der Leber.

Gegenüber den früher (Virch. Archiv) von mir beschriebenen Fütterungsversuchen mit tuberculösen Massen ergaben sich sehr bemerkenswerthe Unterschiede, die in dem Mangel von Darmgeschwüren und der Entwicklung intensiven Magenkatarrhs bei der Fütterung mit Milch bestehn, ferner in der hervorragenden Entwicklung käsiger Knoten in Leber und Milz. Beide Eigenthümlichkeiten stimmen vollkommen mit denjenigen Erfahrungen überein, welche wir bei den scrophulösen und tuberculösen Affectionen der Kinder zu machen Gelegenheit haben, indem bei diesen ebenfalls zuerst Darmkatarrh, dann käsige Processe der Lymphdrüsen, weiterhin der Milz und Leber auftreten, während die Lungen oft sehr lange freibleiben.

Alles dieses zusammengefasst werden wir uns nicht der Ueberzeugung verschliessen können, dass hier identische Vorgänge stattfinden, deren Eigenthümlichkeit von der fortdauernden Importation des Giftes durch den Darmkanal abhängt und zwar in einer Form, resp. Ver-

dünnung und Vertheilung, die zwar eine ausgedehnte Reizung der Schleimhaut, aber nicht Ulceration hervorbringt, wie bei der Importation desselben in fester Gestalt.

Die Differenzen in der Intensität der Erkrankung können leicht daraus erklärt werden, dass die einzelnen Thiere verschiedene Mengen von Milch genossen, das eine frei gebliebene sich vielleicht derselben vollständig, andere erst im Verlauf der Erkrankung enthalten haben.

Zweite Abtheilung.

Nachdem so die Infectionsfähigkeit der verwendeten Milch festgestellt war, erhob sich die Frage, ob die festen oder flüssigen Theile derselben Träger der Infection sind. Zu diesem Zwecke wurde durch Filtration mittelst der Wasserluftpumpe in einer Thonzelle klares Milchserum gewonnen und von demselben je 5 Vol., mit Amylum gemischt, in die Bauchhöhle dreier Meerschweinchen injicirt und diese mit einem vierten, ganz intacten Thier zusammen in einen besonderen Käfig gesperrt. (11. Mai 1871.)

Am 30. Juni 1871 wurden diese Thiere untersucht. Das Protokoll lautet folgendermassen:

1. Starkes Männchen ist in der letzten Nacht gestorben. Bedeutende Abmagerung, in der Milz 5 Knoten von Stecknadelkopf- bis Erbsengrösse, mit dünner peripherischer Bindegewebsschicht, das Centrum breiig, gelb, zwischen denselben hier und da grosse ovale, granulirte Körper (verfettete Riesenzellen?), in der rechten Lunge ein glatter, graurother Knoten von 2 Mm. Durchmesser, der nur eine reichliche Vermehrung der Alveolarepithelien erkennen lässt. In der Leber zahlreiche graue miliare Knoten von dem bekannten Bau, an ihrer Oberfläche einzelne Adhäsionen mit dem Zwerchfell.

2. wurde getödtet. Ziemlich starkes Männchen. Aehnlicher Befund wie bei dem vorigen, nur sind die Knoten in der Milz grösser, auch in der linken Lunge ein ähnlicher Herd, in der Leber Miliarknoten.

3. ebenfalls getödtet. Kleines Weibchen. Haselnussgrosser Abscess zwischen der Bauchwand und dem Darm, mit eingedicktem, gelbem Eiter gefüllt; die Leber ist durchsetzt von zahllosen miliaren gelben Knötchen, die in dem Centrum der Leberlappen zu grösseren Knoten zusammenfliessen. Milz, Lunge u. s. w. frei.

4. Das nicht geimpfte Thier, welches durch seine auffällige Zeichnung, einen breiten schwarzen Fleck auf dem Rücken, von den übrigen, rein gelbweissen leicht zu unterscheiden war, zeigt keine Veränderung der inneren Organe. Es sei noch bemerkt, dass in keiner der Neubildungen Amylum nachgewiesen werden konnte.

Das Resultat dieser 2. Abtheilung der Versuchsreihe mit tuberc. Milch ist folgendes:

Die von den körperlichen Theilen befreite Milchflüssigkeit enthält ebenfalls das tuberculöse Virus, wie namentlich das Auftreten von miliaren Knoten in der Leber zeigt. Das Virus muss demnach in gelöster Form vorhanden sein. Die Resorption desselben geschieht ebenso schnell, vielleicht noch schneller und vollkommener, als bei der Injection von Wasserextract tuberculöser Massen, wie ich früher gezeigt habe. In dem vorliegenden Falle haben die Lymphdrüsen dasselbe durchgehen lassen und erst in der Leber und Milz entwickelten sich durch seine Einwirkung tuberc. Wucherungen, das Peritoneum blieb vollkommen frei von miliaren Bildungen. Der käsige Herd im Peritoneum, vielleicht auch die eitrige Beschaffenheit der Milzknoten rühren wahrscheinlich von der Amylumbeimengung her, die angewandt wurde, um die Resorption aus der Peritonealhöhle zu verlangsamen.

Dritte Abtheilung.

Eine Aufgabe von grosser praktischer Wichtigkeit musste weiterhin gestellt werden, nämlich zu ermitteln, ob die allgemein übliche Vorbereitung der Milch zu Nahrungszwecken mittelst Kochen genügt, das tuberculöse Virus zu zerstören oder unwirksam zu machen. Um dieses zu ermitteln wurde von der auch bei den übrigen Versuchen verwendeten Milch gekocht und vom 7. Juni an mehrmals 2 gesondert gehaltenen, aus derselben Zucht stammenden Meerschweinchen neben Brodnahrung vorgesetzt. Die Thiere, welche vorher kräftig waren, magerten bald ab, die Haare wurden struppig.

Das Protokoll berichtet Folgendes:

10. Juli 1871. Eines dieser Thiere ist in der letzten Nacht gestorben, das Fett des Mesenteriums geschwunden, etwas klare Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Der Dickdarm ist reichlich gefüllt mit dunkeln, galligen, breiigen Massen; in den Drüsen des Ileocöcalstranges gallertige Knoten mit käsigem Centrum, in der Milz ein erbsengrosser käsiger Herd; in der Leber ist die Substanz im Umkreis der grossen Lebervenen wohl zur Hälfte hochgradig atrophisch, dunkelroth, ohne acinöse Zeichnung, an der Oberfläche eingesunken; innerhalb dieser Partie befinden sich spärliche gelbe Knötchen, die Peripherie derselben wird dagegen von einer durchschnittlich 1/2 Cm. breiten aus solchen Knötchen bestehenden Zone gebildet. Zunächst den scharfen Rändern der Leberlappen befinden sich hier und da miliare graue und gelbe Knötchen. In den Lungen, die stark ödematös sind, befinden sich ausser zahlreichen Ekchymosen nur spärliche Knoten, Niere und Nebennieren sind frei.

Das zweite Thier wird durch Verbluten getödtet. Starker Bock, geringe Abmagerung. Leber klein, blass, frei. In der Milz nur 2 kleine Knötchen; Lungen, Nieren frei; in den Drüsen des Ileocöcalstranges ein kleiner, in denen der Mesenterialwurzel ein erbsengrosser, käsiger Knoten.

Das Resultat dieser Abtheilung der Versuchsreihe würde ergeben, dass auch gekochte tuberc. Milch dieselben Erscheinungen hervorruft, wie frische Milch. Indess möchte ich selbst einige Zweifel an der Sicherheit dieses Schlusses erheben und denselben nur als einen vorläufigen betrachten, dessen Bestätigung oder Widerlegung von weiteren analogen Versuchen abhängen wird. Da ich nicht jedes Mal die Milch selbst kochen konnte, so bleibt die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass wenigstens bisweilen diese Procedur in unvollkommener Weise ausgeführt wurde, obwohl diese Vermuthung keineswegs wahrscheinlich ist, da mein damaliger Assistent, Herr Dr. Tiegel, derartige Arbeiten äusserst sorgfältig ausführte. Immerhin muss ich bedauern, seither keine Gelegenheit gehabt zu haben, diese sehr wichtige Frage weiter experimentell zu verfolgen. Vorläufig aber dürfte es sehr geboten sein, der a priori wahrscheinlichen Vermuthung, dass Kochen das tuberc. Gift zerstört, nicht zu sehr zu vertrauen.

Vierte Abtheilung.

Die letzte Abtheilung dieser Versuchsreihe, über welche ich noch zu berichten hätte, liefert einen, freilich noch unvollständigen Beitrag zur Lösung der Frage, ob die Milch tuberc. Kühe in allen Stadien der Erkrankung Träger des tuberc. Giftes ist.

Im Sommersemester 1871, erhielt ich den Cadaver eines grossen Hundes zur Obduction, welcher der Vorsteherin einer Privatkrankenanstalt in der Nähe von Bern (Fr. S. in Münchenbuchsee) angehört hatte und von ihr und ihrer Familie ausserordentlich geliebt und wohl gepflegt worden war, namentlich hatte derselbe, wie der Sohn dieser Dame, einer meiner früheren Zuhörer, mir mittheilte, sehr reichliche Mengen von Milch aus dem Stalle der Anstalt erhalten: insbesondere habe er längere Zeit hindurch Milch von einer Oberländer Kuh erhalten, die mager gewesen sei, gehustet habe und die, wie sich später herausstellte, beim Schlachten sich als finnig (dort üblicher Ausdruck für Perlsucht, Tuberculose des Rindviehs) erwiesen

habe. Seit dieser Zeit habe die Fresslust abgenommen und das Thier sei offenbar krank gewesen. In das Berner Thierspital zur näheren Untersuchung geschickt, verstarb es daselbst sofort nach seiner Ankunft.

Obduction. Das gewaltige Thier, von der Bernhardinerrasse, zeigt sich noch ziemlich fettreich. Die Pleurahöhle und das Pericardium enthielten dünne, intensivrothe Flüssigkeit, die Lungen stark collabirt mit einem dünnen Faserstoffbelag, unter dem in der Pleura zahllose äusserst feine graue Miliarknoten vorhanden waren, dieselben finden sich auch auf dem Pericard unter einer etwas stärkeren Fibrinschicht. Leber und Milz enthielten nur wenige erbsengrosse, käsige Knoten, im Darm dünner rothbrauner Inhalt, starker Katarrh, im untersten Theile des Ileum einige buchtige Geschwüre, die stellenweise in den Rändern Tuberkel zeigten. In den Mesenterialdrüsen zahlreiche käsige und graue Knoten. Die Nieren, Nebennieren und die Lungensubstanz waren frei.

Die ausserordentliche Uebereinstimmung dieses Falls mit den vorher mitgetheilten, durch beabsichtigte Fütterung mit tuberc. Milch erzeugten ist einleuchtend, nur ist hier der Process weiter fortgeschritten, indem sich die Darmaffection bis zur Bildung von, übrigens spärlichen und kleinen Geschwüren gesteigert und ausserdem eine sehr ausgedehnte hämorrhagische Tuberculose der Pleuren und des Pericardium hinzugesellt hatte, wie wir sie auch beim Menschen beobachten.

Um nun den Zusammenhang zwischen der Milchfütterung und der Entwicklung der Tuberculose bei dem Hunde noch näher festzustellen, gab ich den Auftrag, mir täglich Milch von der betreffenden Kuh zuzuschicken und gab dieselbe einer jungen Ziege, welche noch kein Grünfutter erhalten hatte. Das Böckchen entwickelte sich zu meiner Ueberraschung bei dieser Nahrung ganz vortrefflich und wurde nach längerer Zeit Ende Juli durch Durchschneiden der Halsgefässe getödtet. Das Protokoll besagt Folgendes:

Die Lungen sind gross, blass, mit zahlreichen subpleuralen Ekchymosen (vielmehr Alveolen mit aspirirtem Blut gefüllt). An der Zwerchfellfläche der rechten Lunge ein grauer unter der Pleura gelegener Knoten, der in der Scheidewand zwischen zwei Läppchen sitzt und über die Lungenoberfläche hervorragt, von glatter Pleura überzogen.

Herz und Thymus ohne Veränderung, das Centrum tendineum des Zwerchfells ebenfalls frei.

Milz klein, schlaff, Pulpa dunkelroth, brüchig, mit einzelnen grossen, mattweissen Knoten. Nieren blutreich, auf der Oberfläche der rechten einzelne graue durchscheinende Flecken. Die Drüsen der Porta hepatis gross, derb, feucht, enthalten aber keine Knoten, neben einer derselben ein 2 Mm. im Durchmesser haltender käsiger Knoten, der von blutreichem (Lymphdrüsen-)Gewebe umgeben ist.

Leber schlaff, an der Oberfläche des rechten Lappens eine längliche theils graue, theils röthliche Einlagerung von 5 Mm. Länge, in der man zwei käsige Centra bemerkt. Lebergewebe von gelbbrauner blasser Farbe. Die Zunge und der Rachen ohne Veränderung, im ersten Magen viele grüne Futterstoffe (das Thier hatte zuletzt Grünfutter bekommen) und 2 Haarballen von Kastaniengrösse. Duodenalschleimhaut hyperämisch; Mesenterialdrüsen zum Theil stark geschwellt, feucht, enthalten stellenweise Gruppen weisslicher Follikel; Dünndarmfollikel geschwellt, von weisslicher Farbe, aber ohne käsige Einlagerung. Der übrige Darm frei. — Die mikroskopische Untersuchung ergab in dem Leberknoten eine bindegewebige zellreiche Bildung mit vielem Fettdetritus in dem käsigen Centrum, in den Knoten der Lunge, der Milz, der Lymphdrüsen kleinzellige Massen, nirgend Entozoen.

Das Resultat dieses Versuches war so geringfügig gegenüber der intensiven Erkrankung des Hundes, dass ich nothwendig zweifeln musste, ob dasselbe Agens bei beiden Thieren eingewirkt habe. Ich ersuchte Herrn St. zu Hause Nachforschungen anzustellen, ob ich zu diesem Versuche die Milch des gleichen Thieres erhalten, welches dem Hunde die Nahrung geliefert hatte. Es ergab sich nun, dass dieses nicht der Fall, sondern inzwischen das Thier, von welchem der Hund inficirt, geschlachtet und als tuberculös erkannt war; ich dagegen hatte Milch von einer Kuh erhalten, welche ebenfalls von der Alp kam; damals sei dieselbe mager gewesen, habe hin und wieder gehustet, jetzt am 1. August sei sie besser im Stande, und gebe reichlich Milch (10 Maass am Tage). Man schrieb dieses der besseren Fütterung im Stall zu.

Die Absicht, in welcher der letzte Versuch angestellt wurde, war nun zwar gescheitert, nichts desto weniger sind die Ergebnisse des Versuchs bemerkenswerth:

Während es sehr wahrscheinlich ist, dass eine acut und intensiv erkrankte Kuh, die deshalb geschlachtet wurde, vermittelst ihrer Milch eine tödtliche Erkrankung eines bis dahin gesunden Hundes hervorbrachte, sehen wir, dass die Milch eines leicht erkrankten Thieres nur geringe, auf das Wohlbefinden des Versuchsthieres ganz ohne Einfluss bleibende anatomische Veränderungen hervorrief.

Es wäre gewiss sehr wünschenswerth, die verschiedenen Phasen einer tuberculösen Erkrankung mit Bezug auf die Infectionsfähigkeit der Milch zu verfolgen, die nachgewiesene Sicherheit des Erfolgs bei Meerschweinchen garantirt das Resultat; aber freilich gehören dazu andere Mittel, als sie gegenwärtig meistens noch zur Verfügung der pathologischen Institute stehen.

Wir können als allgemeines Resultat dieser Versuchsreihe Folgendes hervorheben:

1) Die Milch tuberculöser Kühe erzeugt Tuberculose bei verschiedenen Thieren.

2) Diese Form beginnt gewöhnlich mit Darmkatarrhen, führt dann zu tuberc. Affection der Mesenterialdrüsen (Scrophulose), ferner zu Leber- und Milztuberculose und endlich zu ausgebreiteter Miliartuberculose der Brustorgane.

3) Wir haben hienach genau denselben Verlauf, wie bei dem Entstehen menschlicher Scrophulose und secundärer Tuberculose.

4) Die tuberc. Infection durch Milch kann von einem kräftigen Organismus überwunden werden, ebenso wie die schon gebildeten Tuberkel resorbirt werden oder durch Narbenbildung heilen können.

5) Das tuberculöse Virus ist, vielleicht in verschiedener Menge, in der Milch schwerer und leichter erkrankter Kühe vorhanden.*)

6) Dasselbe Virus ist in dem Milchserum in gelöster Form vorhanden.

7) Es wird dasselbe durch die gewöhnliche, nicht sehr sorgfältige Art des Kochens wahrscheinlich nicht zerstört.

2. Versuchsreihe. Nachdem jetzt beinahe ein Jahr verflossen ist, seit ich im Würzb. path. Institut mir eine reine Zucht von Meerschweinchen anlegte und zwar in Localitäten, welche weder durch anatomische Präparate noch durch den langen Aufenthalt gesunder und kranker Thiere verunreinigt waren, konnte ich es wagen, die Versuche über Uebertragung der Tuberculose auf Thiere wieder aufzunehmen.

Da durch die oben erwähnte Köster'sche Beobachtung die Räume des hiesigen path. Instituts, nicht ohne Grund, als verdächtig angesehen werden müssen, benutzte ich zu diesen Zwecken ein kleines Nebengebäude, in dessen unteren Räumen die Hundeställe und die Macerireinrichtung, in dessen oberen 3 kleine getrennte

*) Wahrscheinlich wird auf diesem Wege auch die Scrophulose der meist tuberkelfrei geborenen Kinder durch die Milch tuberculöser Mütter oder Ammen übertragen.

Zimmer vorhanden sind, die zur Aufbewahrung von Knochen dienten. In einem derselben, welches mit einem kleinen Ofen versehen wurde und den Vortheil hat, Fenster auf zwei Seiten zu besitzen, liess ich 4 Schränke anbringen, deren jeder in 4 Etagen zusammen 8 kleine Ställe enthält. Dieselben sind durch Gitterthüren geschlossen, der Boden ist mit Zinkblech überzogen und die flüssigen Secrete werden durch ein einfaches System von offenen Rinnen, ähnlich den Dachrinnen abgeleitet. Zwei der Schränke haben die doppelte Breite des dritten und ihre 8 Käfige können durch Schieber halbirt werden. So entstehn 48 Einzelkästen von 0,5 Meter Breite, wovon 32 in 16 von doppelter Grösse verwandelt werden können.

In der ersten Versuchsreihe wollte ich mich aus leicht begreiflichen Gründen noch nicht mit der Uebertragung frischen Tuberkelstoffs befassen, sondern womöglich modificirten, unwirksam gewordenen zur Anwendung bringen. Ich wünschte einerseits eine vorzeitige Anhäufung von schädlichen Substanzen in den Ställen zu verhüten, andererseits wollte ich durch Uebertragung unwirksam gewordener Stoffe erstens die Annahme, dass Tuberculose in Folge einfacher Reizung entstehen könne, widerlegen, und zweitens weitere nicht unwichtige Eigenschaften des Tuberkelstoffs constatiren.

Ich habe früher bereits*) darauf hingewiesen, dass die von Waldenburg gemachte Beobachtung, dass längeres Aufbewahren von tuberculösen Massen in Spiritus ihre Wirksamkeit nicht aufhebt, nur die Unzerstörbarkeit des tuberculösen Virus durch Alkohol darthun würde. Indess schien es mir doch vor Allem geboten, gerade diesen Versuch zu wiederholen, da eine vollkommene Widerstandsfähigkeit gegen Alkohol wenigstens eine Möglichkeit, nämlich die parasitäre Natur der Substanz ausschliessen würde. Bei negativem Erfolg müssten die Versuche ausserdem das Beweismaterial gegen die Ansicht von Cohnheim und Fränkel vermehren.

Zu diesem Zwecke wurde im Anfang des Jahres 1872 Lungensubstanz von einem Fall acuter Miliartuberculose, die äusserst dicht von Knoten durchsetzt war, in kleine Stücke zerschnitten, und, nachdem das Blut abgespült war, in starken Spiritus eingelegt, der Spiritus mehrmals erneuert, das Präparat in einem Gefäss mit Glasstöpsel aufgehoben.

1. Februar 1873 wurde 5 Meerschweinchen eigner Zucht je ein Stückchen dieser Lungensubstanz mit mindestens einem deutlich sichtbaren Knötchen in die Bauchhöhle eingeführt. Jedesmal wurde links und etwas

*) Virchow's Archiv B. 44.

unterhalb des Nabels eine Stelle von Haaren befreit, mit einer Lösung von übermangansaurem Kali gut gewaschen, dann ein kleiner Einschnitt bis auf das Peritoneum gemacht, dieses mit einer ziemlich spitzen Pincette, welche schon das Stückchen Lungensubstanz hielt, perforirt und das letztere in der Bauchhöhle zurückgelassen. Die Thiere wurden im warmen Zimmer und in Holzkästen aufbewahrt, die noch nie zu derartigen Zwecken gedient hatten, bis die Wunden geheilt waren.

Eines der Thiere, dessen Hautwunde mit Draht genäht war, bekam einen Darmvorfall und wurde deshalb noch an demselben Tage getödtet; es zeigte sich frei von älterer Erkrankung, in der Mesenterialwurzel befand sich frisch extravasirtes Blut, welches die Lymphgefässe einhüllte. Bei den übrigen heilte die mit Faden genähte Wunde sehr schnell.

Die 4 übrigen Meerschweinchen, welche in einem der oben erwähnten und mit einer die Operation angebenden Aufschrift versehenen Ställe untergebracht waren, wurden am 10. und 13. März (38 und 41 Tage nach der Operation) durch Decapitiren getödtet.

1. 10. **März.** Männchen, fettreich, Narbe der Haut und des Peritoneum kaum kenntlich. Die Drüsen in der Wurzel des Mesenteriums sind vergrössert, hellbräunlich gefärbt, vollkommen homogen, keine Spur von Peritonitis oder Tuberkeln. Der Fremdkörper wird nicht gefunden. Die bräunliche Pigmentirung der Drüsen rührt von eisenhaltigem, scholligem Blutpigment her.

2. 13. März. Männchen, ziemlich fettreich. Lineäre Narbe im parietalen Peritoneum, in welcher die Spitze des grossen Netzes eingewachsen ist. In der Nähe des Colon transversum sitzt demselben ein schwarzbraun pigmentirter linsengrosser Körper auf, der fest adhärirt; derselbe wird von einer glatten, gefässhaltigen Bindegewebskapsel gebildet, welche reich an zelligen spindel- und sternförmigen Elementen ist; das Centrum besteht aus einer körnigen, von zahlreichen elastischen Fasern und schwarzen Pigmentmassen durchsetzten Substanz (Lungengewebe); von derselben gehen vielfach Züge von mit schwarzem Pigment mehr oder weniger beladenen Lymphkörperchen aus, die sich in das Kapselgewebe hinein erstrecken. Das Peritoneum ist überall glatt, Tuberkel nirgends, auch nicht in den Organen vorhanden. In dem adhärenten Netz, welches im Ganzen mikroskopisch untersucht wurde, zeigt sich längs der von reichlichem Fettgewebe begleiteten Gefässe eine Erfüllung ihrer Adventitia (Lymphscheide) mit Lymphkörperchen, die nirgends Spuren von Verfettung erkennen lassen.

3. Weibchen, hochträchtig, im linken Horn des Uterus 2 Embryonen, rechtes leer. Netz sehr fettreich, adhärirt ebenfalls der kleinen spaltförmigen Narbe des Peritoneums. In der Narbe ein kleiner Klumpen schwarzen Pigments mit elastischen Lungenfasern. Die perivasculären Räume des Omentum enthalten etwas weniger Lymphzellen, als im vorigen Fall. Das Fettgewebe ist überaus reichlich entwickelt. Keine Tuberkel.

4. Kräftiges Männchen, äusserst fettreich. Das grosse Netz adhärirt an der Operationsstelle, Fremdkörper nicht aufgefunden. Die perivasculären Räume des Omentum sind stark gefüllt mit nicht verfetteten contractilen Lymphzellen. Die Milz enthält circa 10 linsengrosse, runde

graue Knoten, die aus nicht verfetteten Lymphzellen bestehen und Blutgefässschlingen enthalten, zum Theil auch eine centrale Arterie (Malpighi'sche Körperchen).

Vergleicht man diese Resultate mit denjenigen der tuberculösen Impfung, welche unter gleichen Umständen die hochgradigste Erkrankung der Lymphdrüsen des Mesenteriums, der Leber, Milz und selbst Lungen nach c. 30 Tagen ausnahmslos herbeiführt, so wird der Schluss gestattet sein, dass obwohl in den vorliegenden Fällen noch leichte Reizungserscheinungen in dem adhärenten Netz vorhanden sind, doch eine Erzeugung von Tuberculose durch Einführung tuberc. Spirituspräparate nicht stattgefunden hat. Wir dürfen also sagen:

Eine sorgfältige Behandlung von Tuberkelsubstanz mit starkem Alkohol zerstört deren Wirksamkeit.

Dieser Schluss widerstreitet nicht einer früher von mir gemachten Beobachtung (Virch. Arch. Bd. 49. S. 291), nach welcher das Wasserextract tuberculöser Massen, durch Spiritus ausgefällt, sich wirksam erwies. Offenbar war in diesem Fall in Folge der sehr vorübergehenden Wirkung des Alkohols der jetzt sicher constatirte Erfolg noch nicht erreicht worden.

Berichtigungen.

S. 64 Z. 2 v. o. lies könnten statt konnten.
= 64 = 11 v. o. = noch = auch.

X.

Beiträge zur Lehre von der fieberhaften (durch pyrogene Substanzen bewirkten) Temperaturerhöhung

von

v. Dubczanski und **B. Naunyn**
in Bern. in Königsberg.

Hierzu Tafel VI.

Durch die Untersuchungen von Tscheschichin*), Naunyn und Quincke**), Heidenhain und seinen Schülern***) ist es festgestellt, dass durch Verletzungen des Centralnervensystems Steigerungen der Körpertemperatur über das Normale herbeigeführt werden können. Tscheschichin beobachtete bei einem Kaninchen, bei welchem er durch Schnitt den Pons Varolii von der Medulla oblongata getrennt, eine bedeutende Steigerung der Körpertemperatur. Seine Versuche wurden von Heidenhain wiederholt. Heidenhain fand, dass die fragliche Temperatursteigerung nicht nur nach Trennung des Pons von der Medulla oblongata, sondern auch dann zu Stande kommt, wenn Nadeln in den untern Rand des Pons oder den obern Rand der Medulla oblongata eingeführt werden; er schloss hieraus, dass dieselbe nicht durch Lähmung, sondern durch Reizung von die Temperatur des Körpers regulirenden Centren oder

*) Tscheschichin, Zur Lehre von der thierischen Wärme. Reichert und Dubois's Archiv 1866 pag. 170.

**) Naunyn und Quincke, Ueber den Einfluss des Centralnervensystems auf die Wärmebildung; 1. Abhandlung Reichert und Dubois's Archiv 1869 pag. 174. 2. Abhandlung ibid. 1869 pag. 521.

***) Versuche über den Einfluss gewisser Hirntheile auf die Temperatur u. s. w., mitgetheilt von R. Heidenhain. Pflüger's Archiv 1870 pag. 578.

Fasern bedingt sei und suchte diese Anschauung durch directe Erregung jener Hirntheile mittelst elektrischer Reizung zu erhärten.

Die Resultate dieser Versuche fielen der Art aus, dass Heidenhain ihnen eine lediglich „subjectiv überzeugende" Kraft beimisst. Naunyn und Quincke gingen bei Anstellung ihrer Versuche von einer Ueberlegung aus, welche ihnen andere von Tscheschichin, Schiff u. Anderen gemachte Beobachtungen und ältere klinische Erfahrungen an die Hand gaben; es ist dies folgende:

Rückenmarksdurchtrennungen führen meist zu erheblichem Sinken der Körpertemperatur, namentlich bei kleinen Thieren (Kaninchen, auch kleineren Hunden); hier gelingt es, das Sinken der Körpertemperatur durch Einwickelung der Thiere in Watte aufzuhalten. Bei grossen Organismen (Menschen) wird verhältnissmässig häufig nach acuter (traumatischer) Continuitätstrennung des Rückenmarkes Steigerung der Körpertemperatur bis zu den höchsten Graden beobachtet; leichter, wie es scheint dann, wenn die den Kranken umgebende Atmosphäre selbst eine hohe Temperatur zeigt.

Angenommen nun: es würden durch die Continuitätstrennung des Rückenmarks in den Thieren einmal die Bedingungen für die Wärmeabgabe, d. h. die Abkühlung, andererseits die Bedingungen für die Wärmeproduction, d. h. die Erwärmung derselben gesteigert, so ist dies leicht begreiflich: denn

a) die Wärmeabgabe ist offenbar eine Function der Körperoberfläche, die Wärmeproduction eine solche innerer Organe; es wird daher, eine gleichzeitige Steigerung der Wärmeproduction und der Wärmeabgabe als Folge der Rückenmarksdurchtrennung vorausgesetzt, das Resultat dieser beiden Factoren um so eher eine Steigerung der Körpertemperatur (d. h. ein Ueberwiegen der Wärmeproduction) sein, wenn die Oberfläche der Thiere im Verhältniss zur Masse ihrer inneren Organe klein ist, d. h. wenn die Thiere möglichst gross sind. Umgekehrt bei kleinen Thieren, bei welchen die Körperoberfläche im Verhältniss zur Masse der innern Organe gross ist, wird leichter ein Ueberwiegen der Wärmeabgabe, d. h. ein Sinken der Körpertemperatur die Folge sein.

b) Selbstvertändlich ist es dann ausserdem von besonderer Wichtigkeit für den Erfolg des Eingriffs, ob die äusseren Bedingungen für die Wärmeabgabe vom Körper günstig sind, d. h. hauptsächlich wenigstens, ob die umgebende Atmosphäre kalt oder warm ist etc.

Die Resultate der Versuche von N. und Q. sind in jeder Richtung geeignet, die Richtigkeit der von ihnen entwickelten Anschauung zu beweisen.

Sie wiesen nach, dass

1. auch bei kleineren Thieren (kleineren oder mittelgrossen Hunden) Rückenmarksquetschung im unteren Halstheil constant nicht Sinken, sondern sogar sehr bedeutende Steigerung der Körpertemperatur bewirkt, wenn die Wärmeabgabe durch Einführung der Thiere in einen warmen Raum gehemmt wird, in welchem, wie Controllversuche zeigten, Thiere mit normalem Rückenmarke sich viele Stunden aufhalten konnten, ohne eine Steigerung ihrer Körpertemperatur zu erfahren.

2. dass sich das Gleiche, das Steigen der Körpertemperatur der Thiere, nach einer Operation ebenso constant auch ohne Anwendung einer künstlichen Erwärmung bei einer mittleren Temperatur der Atmosphäre dann einstellt, wenn die Thiere so ausgewählt werden, dass bei ihnen an und für sich die unter a) angeführten für das Ueberwiegen der Wärmeproduction günstigen Bedingungen erfüllt sind, d. h. wenn man den Versuch an möglichst grossen Thieren (recht grossen Hunden) anstellt.

Hieraus schlossen N. und Q., dass im Rückenmarke neben den Fasern, welche einen regulirenden Einfluss auf die Wärmeabgabe ausüben, auch solche Nervenfasern verlaufen, welche einen regulirenden (hemmenden) Einfluss auf die Wärmebildung vermitteln; lediglich so sei die trotz der gesteigerten Wärmeabgabe unter den angeführten Bedingungen nach der Rückenmarksdurchschneidung constant auftretende Steigerung der Körpertemperatur zu erklären.

Ob diese fraglichen Nervenfasern identisch mit denen seien, welche die Innervation für die Gefässe der inneren Organe vermitteln (vasomotorische Nervenfasern) oder nicht — die Entscheidung dieser Frage liessen sie ausdrücklich vollkommen dahin gestellt.

Gegen die Arbeit von N. und Q., den Schluss sowohl, wie gegen die Richtigkeit der mitgetheilten Thatsachen sind Einwände erhoben worden namentlich von Riegel*), der, so viel bekannt, allein vermeintlich entgegenstehende Versuchsresultate genauer mittheilt.

Dieselben sind indessen in keiner Weise geeignet die Richtigkeit der von N. und Q. mitgetheilten Thatsachen und Schlüsse in Frage zu stellen.

*) Riegel, Ueber den Einfluss des Centralnervensystems auf die thierische Wärme. Pflüger's Archiv Bd. V. 1872 pag. 629. Die von Rosenthal gemachten Einwände (Zur Kenntniss der Wärmeregulirung. Erlangen 1872) sind ebensowenig stichhaltig. Sie sind zum grossen Theil schon von N. und Q. in ihrer mehrfach erwähnten Arbeit berücksichtigt und widerlegt, überhaupt aber einer eingehenden Kritik nicht zugängig, da die Versuche, auf welchen sie beruhen, nicht mitgetheilt sind.

Es scheint zunächst, dass die zweite der beiden Abhandlungen, welche N. und Q. dem in Rede stehenden Gegenstande widmeten, Riegel vollkommen unbekannt geblieben ist; wenigstens findet sich in Riegel's umfangreicher Arbeit keinerlei Hinweis auf die in jener zweiten Abhandlung von N. und Q. mitgetheilten Versuche, welche eben den Beweis für das oben unter 2. Angeführte enthalten. Da es aber, wie dort gezeigt, gelingt die fragliche Temperatursteigerung nach Rückenmarksdurchtrennung in gewöhnlicher Atmosphäre bei mittlerer Temperatur constant zu erhalten, sofern man nur recht grosse Hunde zum Versuche auswählt, so verlieren Riegel's Einwürfe gegen die Richtigkeit jener Thatsache ihren Werth; denn dieselben stützen sich in der Hauptsache auf den Nachweis, dass Temperatursteigerung bei Thieren im warmen Raume auch ohne Rückenmarksdurchschneidung vorkommt.

Von dem Mitwirken eines hierauf beruhenden Versuchsfehlers in den Versuchen von N. und Q. kann aber da jedenfalls keine Rede sein, wo der warme Raum gar nicht angewendet wurde.

Was übrigens die bezüglichen Versuche Riegel's im warmen Raume anlangt, so sind dieselben mit den von N. und Q. angestellten nicht vergleichbar. Letztere wandten einen Raum an, der so temperirt und so beschaffen ist, dass, wie auch wiederholte Controllversuche lehrten, eine Steigerung der Körpertemperatur normaler Hunde in demselben nicht statthat. Riegel stellte die Versuche, welche ihn zur Behauptung des Gegentheils führten, mit narkotisirten Thieren an. Vorläufig aber ist es gewiss nicht ausgemacht, wie die Narkotisirung (durch Chloroform oder Morphium oder beides), der Riegel seine Thiere unterwarf, auf dieselben im warmem Raume wirkt.

Dass hier die Herabsetzung der Respiration durch die Narcotica die entscheidende Rolle, die Riegel ihr zuschreibt, spielt, scheint namentlich bei Berücksichtigung der bekannten, unter Schmiedeberg's Leitung ausgeführten Arbeit Scheinesson's*) nicht wahrscheinlich. Jedenfalls ist die daran geknüpfte Behauptung Riegel's, dass bei Thieren die Haut vermöge der sie bedeckenden Haare etc. als Wärmeregulator nur eine untergeordnete Rolle spiele — nicht erwiesen. Im Gegentheil, je kleiner das Thier, desto wichtiger muss die Rolle der Haut als wärmeregulirendes Organ sein, denn um so grösser ist die Körperoberfläche im Verhältniss zur Masse der inneren Organe.

Die Bedeckung der Haut der Thiere durch Haare etc. kann einen so sehr erheblichen Unterschied ihrer Wärmeökonomie von

*) Untersuchungen über den Einfluss des Chloroforms u. s. w. Dorpat 1868.

der der Menschen wohl kaum bedingen; denn auch wir pflegen uns durch Bedeckungen ähnlicher Art vor übermässiger Wärmeabgabe zu schützen.

Es musste den Einwürfen, welche gegen die Richtigkeit der von N. und Q. gefundenen Thatsachen und der darauf gebauten Schlüsse erhoben sind, hier eine eingehendere Besprechung gewidmet werden, da die im Nachfolgenden mitzutheilenden Versuche sich aufs Engste an das von jenen Festgestellte anschliessen. Wir hoffen übrigens, dass auch Riegel in demselben einen weiteren Beweis finden werde für die von ihm geläugnete Wichtigkeit der Haut als Wärmeregulator auch des Thierkörpers.

Es steht also nach dem bisher Mitgetheilten fest, dass durch die genannten Eingriffe in das Centralnervensystem die Wärmeökonomie des thierischen Organismus in der Weise gestört werden kann, dass unter Steigerung der Wärmebildung und der Wärmeabgabe der Körper seine normale Temperatur nicht mehr zu bewahren im Stande ist; die Folge davon ist unter den geeigneten Bedingungen eine über das Normale dauernd hinausgehende Steigerung derselben.

Indessen ist es noch nicht bewiesen, dass die Erhöhung der Körpertemperatur, welche oft die sogenannt krankhaften Zustände des Organismus begleitet, auf eine Functionsstörung des Centralnervensystems zurückgeführt werden muss, wenn auch viele leider nicht ganz unzweideutige klinische Erfahrungen dafür sprechen.

Noch viel weniger war es möglich Einsicht darin zu gewinnen, in welcher Weise die etwa der fieberhaften Steigerung der Körpertemperatur zu Grunde liegende Functionsstörung des Centralnervensystems gedacht werden müsse.

Es geht dies wohl am besten aus der Thatsache hervor, dass ein so tief in den fraglichen Gegenstand eingedrungener Forscher, wie Liebermeister, sich vor noch nicht gar langer Zeit genöthigt sah, die fragliche Functionsstörung des Centralnervensystems als Einstellung des die Körperwärme regulirenden Centrum auf einen höheren Temperaturgrad zu bezeichnen.

Von den verschiedenen Eingriffen, mittelst welcher wir experimentell bedeutende Steigerung der Temperatur der Thierkörper hervorrufen können, ist die Einführung putrider oder anderer sogenannt pyrogener Substanz in den Säftestrom einer der gebräuchlichsten. Von ihm kann man behaupten, dass die hier im Experiment wirkenden Ursachen der Temperatursteigerung die gleichen sind, welche, wenigstens in vielen jener Zustände spontaner (patho-

logischer — fieberhafter) Temperatursteigerung sich geltend machen: das Wundfieber im weitesten Sinne darf wohl unbedenklich als ein durch Aufnahme pyrogener Substanz in den Säftestrom bedingtes angesehen werden.

Es ist aber noch keine thatsächliche Basis gewonnen, um z. B. nur zwischen zwei ganz entgegengesetzten Möglichkeiten, wie die Wirkung der pyrogenen Substanzen gedacht werden kann, zu entscheiden.

Diese beiden Möglichkeiten sind folgende:

1. Jene Substanzen wirken in der Weise, dass sie primär eine Functionsstörung der die Körperwärme regulirenden Theile des Centralnervensystems herbeiführen; oder

2. Ihre fiebererregende Eigenschaft beruht darauf, dass einmal (wie es aus Klebs' Untersuchungen folgt) die pyrogenen Substanzen Körper enthalten, welche den Sauerstoff zu übertragen d. h. oxydirend zu wirken vermögen; andererseits darauf, dass dieselben allesammt sich in fermentirendem Zustande befinden, also auch im thierischen Organismus die gleichen Processe anzuregen geeignet sind, welche in ihnen selbst vor sich gehen, und von deren Statthaben das Auftreten jener oxydirenden Substanzen in ihnen abhängt. Der Fermentwirkung ist durch die geringe Menge des angewandten Fermentes keine Grenze gesetzt und so würde auch die verhältnissmässig bedeutende und langdauernde Wirkung geringer Mengen in den Körper eingeführter pyrogener Substanzen sehr wohl auf diesem Wege erklärbar sein.

Die im Nachfolgenden mitzutheilenden Versuche liefern einen Beitrag zur Entscheidung dieser offenbar wichtigen Frage.

Es wurden dieselben angeregt durch Erfahrungen, die bereits von Sapalski*) mitgetheilt sind.

Nach Einführung von pyrogener Substanz in den Säftestrom von Thieren tritt meist eine Erhöhung der Körpertemperatur ein. In manchen Fällen ereignet es sich, dass diese Wirkung bei einem Thiere ausbleibt oder dass sogar die Temperatur, statt zu steigen, sinkt, obgleich die angewendete Substanz, wie der Erfolg an einem anderen Thiere lehrt, in so zu sagen normaler Weise wirksam ist.

Dies beobachtete Sapalski; er sah in mehreren Versuchen bei Kaninchen nach Einspritzung wirksamer pyrogener Substanz die Körpertemperatur sinken und fand sich genöthigt anzunehmen, dass dies Absinken der Temperatur durch die im fieberhaften Zustande

---

*) Verhandlungen der Würzburger physikalisch-medicinischen Gesellschaft. 1872.

enorm vermehrte Wärmeabgabe bedingt sei; denn es liess sich durch Erhöhung der das Thier umgebenden Temperatur dieselbe verhindern, ja statt ihrer eine Steigerung der Körpertemperatur erzielen.

Wir stellten die Versuche in folgender Weise an:

In allen Versuchen, in deren Protokollen nicht ausdrücklich das Gegentheil erwähnt, befanden sich die Thiere zur Vermeidung störender Einwirkung von Zugluft etc. in einem geschlossenen mit Glaswänden versehenen Raume, dessen Höhe bis zur First des giebelartigen Daches etwa 2½′, dessen Breite 3½′, dessen Tiefe 1½′ beträgt.

Derselbe ist ausreichend ventilirt, seine Atmosphäre wurde je nach Bedarf durch hineingebrachte Kältemischung abgekühlt oder durch eine etwa 3′ unter demselben entzündete Flamme erwärmt.

Die durch die Flamme erwärmte Luft wurde durch einen entsprechenden Schornstein in den Kasten geleitet. Das Thier war gegen directe Berührung der durch den Schornstein zuströmenden wenig wärmeren Luft vollkommen geschützt. Aufgebunden wurden die Thiere niemals; kleinere unruhigere Thiere wurden in dünne Drathgaze locker eingeschlagen, worauf sie meist vollkommen ruhig sitzen.

Die Messungen fanden ausnahmslos im Rectum statt, das Thermometer wurde bis zu einer bestimmten Marke bei demselben Thiere stets gleich weit eingeführt. Narkotisirt wurden die Thiere niemals.

Als pyrogene Substanz wurde durch wiederholtes Filtriren fast vollkommen klar erhaltene Muskeljauche, deren mässig intensive Wirksamkeit vorher festgestellt war, oder ebensolcher doch unfiltrirter Eiter angewendet. Vor der Injection der pyrogenen Substanz wurde das Thier im gleichmässig temperirten Raume so lange beobachtet, bis seine Körpertemperatur annähernd eine Stunde hindurch vollkommen constant befunden war. Eine solche Constanz stellte sich übrigens bei den Thieren unter nicht unerheblichem Sinken der Körpertemperatur meist schnell nach längstens 1½ bis 2 Stunden ein.

Nachdem dieselbe erreicht war, zeigten sich in dem von uns angewendeteu Raume — wie zahlreiche Controllversuche beweisen — niemals selbst bei viele Stunden hindurch fortgesetztem Aufenthalte der Thiere in demselben irgend erhebliche d. h. über 0,1 bis 0,3 hinausgehende Schwankungen.

Dass in anders construirten Wärmekasten vielleicht in Folge von grösserem oder geringerem Feuchtigkeitsgehalt der Luft oder in Folge anderer nicht genau zu übersehender Umstände die Sache sich ganz anders verhalten mag, soll nicht in Abrede gestellt werden.

Die Temperaturen der umgebenden Atmosphäre (15—30 ° C. = 12—24 ° R.), welche bei unseren Versuchen zur Anwendung kamen, sind übrigens so gewählt, dass sie vollkommen in den Bereich der für die benutzten Thiere Normalen fallen. Es ist um so weniger anzunehmen, dass der Aufenthalt der Thiere in der so temperirten und gut ventilirten Atmosphäre bestimmte Anomalien in ihrer Körperwärme mit sich bringt, als sich dieselben in vollkommen normaler Körperhaltung befanden.

Wenn man einem kleineren Thiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte*) eine mässig stark pyrogen wirkende Flüssigkeit unter die Haut spritzt, so ist Erhöhung der Körpertemperatur des Thieres nur dann die constante Folge, wenn die Temperatur der umgebenden Atmosphäre 24 ° C. und darüber beträgt. Ist die letztere geringer, so beginnen die Resultate schwankend zu werden, d. h. es erfolgte bald recht bedeutendes bald ganz geringes bald gar kein Steigen oder auch selbst ein geringes Sinken der Körpertemperatur; je weiter man die Temperatur der Umgebung herabsetzt, desto constanter stellt sich als Wirkung der pyrogenen Substanz der Temperaturabfall ein und bei 15—16 ° C. sieht man diese Folge bereits genau mit derselben Constanz eintreten wie bei der Umgebungstemperatur von 30 ° das genau Entgegengesetzte, die (fieberhafte) Temperatursteigerung.

Es war in unseren Versuchen dieses Ergebniss ein durchaus constantes; es ist dasselbe durchaus nicht bedingt durch die Individualität der Thiere und durch Menge und Beschaffenheit der zur Verwendung gekommenen pyrogenen Substanz.

Versuche 6—9, 11, 25, 26, 29, 31, 34, 35.

(Vergleiche auch spätere Versuche. Vergl. die Curven I. II. III.)

6. Versuch.

Ganz normales Kaninchen mit dem Bauch aufs Brett gebunden, hat bei 15,5 ° C. Zimmertemp. — Rectumtemp. 38,0 ° C. — sofort in den Wärmekasten (22 ° C.) gebracht — um 9 Uhr 30 M. V.-M.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
9. 30.	38,0	22	
9. 45.	37,6	22	
10.	37,4	22	

*) Unsere Versuche wurden in Bern im Sommer 1872 angestellt, es scheint sicher (die nachfolgenden Versuche werden zeigen, warum) dass die hier für das verschiedene Verhalten der Thiere in verschieden warmer Atmosphäre angegebenen Temperaturgrenzen bei Thieren zur Winterszeit, vielleicht auch in kälteren Klimaten. andere sein werden in Folge der dann stärker entwickelten Behaarung der Thiere.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
10. 15.	37,4	22	
10. 30.	37,4	22	
10. 45.	37,4	22	
11.	37,4	22	Injection von Jauche
11. 30.	37,15	23	(1 1/2 C.-C.)
11. 45.	37,1	23	
12.	37,0	22,5	
12. 15.	37,4	23	
12. 30.	37,45	23	
12. 45.	37,6	23	
1.	37,65	23	
1. 15.	37,8	23	
1. 30.	38,0	23	
1. 45.	38,0	23	
2.	38,0	23	
2. 15.	38,0	23	
2. 30.	38,0	23	
3.	38,05	23	
3. 15.	38,1	23	
3. 30.	38,15	23	
4.	38,2	23	
4. 15.	38,2	23	
4. 30.	38,2	23	

In 5 Stunden 30 Min. um 0,7 ° C. über const. Temperatnr gestiegen.

7. Versuch.

Normales Kaninchen — ins Drathtuch gebunden — hat bei Zimmertemp. (17 ° C.) Rectumtemp. 39,6 ° C. — dann sofort in den Wärmekasten (26 ° C.) gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
12. M.	39,6	26	
12. 30.	39,0	26	
1.	38,8	26	
1. 30.	38,6	26	
1. 45.	38,4	26	
2.	38,3	26	
2. 30.	38,1	26	
2. 45.	37,9	26	
3.	37,8	26	
3. 15.	37,7	26	
3. 30.	37,7	26	
4.	37,7	26	Injection (4 C.-C.) derselben
4. 15.	37,7	26	Jauche wie in Vers. 6.
4. 30.	37,6	26,5	
4. 45.	37,5	26,5	
5.	37,8	26	

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
5. 30.	38,0	26	
5. 45.	38,1	26	
6.	38,2	26	Das Thier am 5. Tage gestorben.
6. 15.	38,4	26	
6. 30.	38,5	26	
6. 45.	38,6	26	
7. 30. Abs.	38,0	26	
7. 45.	38,0	26	
8 Uhr Abs.	38,0	26	

In 2 Stunden 45 M. gestiegen über const. Temp. um 0,9 ° C.

8. Versuch.

Das Kaninchen, welches schon eine Injection erhalten hat, wurde ins Drathtuch gebunden. Zimmertemp. 18,5 ° C. Rectumtemp. 39,0 ° C. Um 8 Uhr 30 M. V.-M. in den Wärmekasten (30 ° C.) gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
8. 30.	39,0	30	
8. 45.	38,6	30	
9.	38,6	30	
9. 15.	38,6	30	
9. 30.	38,6	30	Injection (4 C.-C.) derselben Jauche wie in Vers. 6.
9. 45.	38,6	30	
10. 30.	38,0	30	
10. 45.	38,0	30	
11. 15.	38,3	30	
11. 30.	38,5	30	
11. 45.	38,5	30	
12.	38,4	30	lässt Koth.
12. 15.	38,5	31	
12. 30.	38,7	30	
1.	39,2	30	
1. 30.	39,4	30	
2.	39,4	30	
2. 15.	39,45	30	
2. 30.	39,5	30	
3.	39,8	30	
3. 45.	40,0	30	
4.	40,0	30	
4. 15.	40,05	30	

In 6 Stunden 15 M. die Temperatur des Thieres um 1,4 ° C. über const. Temperatur gestiegen.

9. Versuch.

Das ins Drathtuch gebundene Kaninchen hat Rectumtemp. 38,6 ° C. Zimmertemp. 18,5 ° C. — sofort in den Wärmekasten (30 ° C.) gebracht. 10 Uhr V.-M.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
10.	38,6	30	
10. 15.	38,4	30	
10. 30.	38,5	30	
10. 45.	38,4	30	
11.	38,3	30	
11. 15.	38,3	30	
11. 30.	38,3	30	
11. 45.	38,3	30	Injection (3 1/2 C.-C.) derselben Jauche wie Vers. 8.
12.	38,1	30	
12. 30.	38,5	30,5	
12. 45.	38,45	30	
1.	38,6	30	
1. 15.	38,7	30	
1. 30.	38,8	30	
1. 45.	39,0	30	
2.	38,95	30	
2. 15.	39,1	30	
2. 45.	39,3	30	
3.	39,4	30	
3. 15.	39,5	30	
3. 30.	39,6	30	
3. 45.	39,5	30	
4.	39,6	30	
4. 15.	39,7	30	
4. 30.	39,6	30	
4. 45.	39,7	30	
5.	39,7	30	
5. 15.	39,7	30	

In 4 Stunden um 1,4 ° C. über const. Temperatur gestiegen.

11. Versuch.

Im Zimmer bei 14 ° C. umgebender Temperatur ausgeführt. — Das Kaninchen ins Drathtuch gebunden hat 38,7 ° C.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
8 Uhr V.-M.	38,7	
8. 15.	38,5	
8. 30.	38,4	
9.	38,2	
9. 30.	38,2	Injection (3 C.-C.) derselben Jauche wie in Vers. 9.
10.	37,8	
10. 15.	37,6	
10. 30.	37,5	
10. 45.	37,2	
11.	37,3	
11. 15.	37,15	
11. 45.	36,9	

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
12. 15.	36,8	
12. 45.	36,9	
1.	37,0	
1, 30.	37,0	

Körpertemp. in 2 Stunden 15 M. nach Injection um 1,2 ° C. gesunken.

25. Versuch.

Rectumtemp. des ins Drathtuch gebundenen Kaninchens ist 39,2 ° C. Zimmertemp. 21,6 ° C. Sofort in den Kasten gebracht, welcher künstlich bis 14 ° C. abgekühlt ist.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Kastens.	Bemerkungen.
2. N.-M.	39,2	14	
2. 15.	38,9	14	
2. 30.	38,7	14	
2. 45.	38,7	14	
3.	38,6	14	
3. 15.	38,5	14	
3. 30.	38,5	14	
4.	38,5	14	
4. 15.	38,5	14	Injection (2 C.-C.) Jauche.
4. 45.	38,2	14,5	
5.	38,1	15	
5. 15.	37,95	15	
5. 30.	37,8	15	
5. 45.	37,5	15	
6.	37,5	15	
6. 15.	37,6	15	
6. 30.	37,5	15	
6. 45.	37,5	15	
7.	37,5	15	

In 1 Stunde 30 M. nach der Injection um 1 ° C. unter const. Temperatur gesunken.

26. Versuch.

Das ins Drathtuch gebundene Kaninchen hat Rectumtemp. 39,5 ° C. Sofort in den Wärmekasten bei 30 ° C. gebracht. Zimmertemp. 18,5 ° C.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
8. V.-M.	39,5	30	
8. 30.	39,3	30	
8. 45.	39,3	30	
9.	39,35	30	
9. 15.	39,3	30	
9. 30.	39,3	30	
9. 45.	39,3	30	Injection (2 C.-C.) derselben Jauche wie Vers. 25.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
10. 15.	39,1	30	
10. 30.	39,2	30	
10. 45.	39,4	30,5	
11.	39,5	30,5	
11. 15.	39,6	30,5	
11. 30.	39,65	30	
11. 45.	39,8	30	
12.	39,9	30	
12. 15.	40,0	30	
12. 30.	40,2	30	
12. 45.	40,2	30	
1.	40,2	30	

Die Temperatur des Thieres ist in 2 Stunden 45 M. nach der Injection um 0,9 ⁰ C. über const. Temperatur gestiegen.

29. Versuch.

Das ins Drathtuch gebundene Meerschweinchen hat Rectumtemp. 38,8 ⁰ C. Zimmertemp. 22 ⁰ C. Sofort in den Wärmekasten gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
11. V.-M.	38,8	30	
11. 15.	38,6	30	
11. 30.	38,6	30	
11. 45.	38,5	30	
12. 15.	38,5	30	
12. 30.	38,5	30	Injection (1 C.-C.) Jauche.
1.	38,3	30	
1. 15.	38,6	30	
1. 30.	38,65	30	
1. 45.	38,9	30	
2.	38,8	30	
2. 15.	39,0	30	
2. 30.	39,0	30	
3.	39,3	30	
3. 15.	39,6	30	
3. 30.	39	30	
3. 45.	39,9	30	
4.	40,0	30	
4. 15.	40,2	30	
4. 30.	40,3	30	
4. 45.	40,2	30	
5.	40,3	30	

In 4 Stunden nach Injection um 1,7 ⁰ C. über constante Temperatur gestiegen. Vergl. Versuch 30.

31. Versuch.

Das ins Drathtuch gebundene Meerschweinchen hat Rectumtemp. 39,5 ⁰ C. Zimmertemp. 22,9 ⁰ C. Sofort in den Wärmekasten (30 ⁰ C.) gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
2. N.-M.	39,5	30	
2. 15.	39,25	30	
2. 30.	39,1	30	
2. 45.	39,1	30	
3.	39,1	30	Injection (1 C.-C.) derselben Jauche wie in 30.
3. 30.	38,7	30,5	
3. 45.	39,1	30,5	
4. 15.	39,6	30,5	
4. 30.	39,95	30	
4. 45.	40,40	30	
5.	40,75	30	
5. 15.	40,9	30	
5. 30.	40,9	30	
5. 45.	40,9	30	

Die Temperatur ist in 2 Stunden 15 M. nach der Injection um 1,9 ⁰ C. über constante Temperatur gestiegen. Vergleiche Versuch 30 und 32.

34. Versuch.

Ganz normale Ratte, 70 Gramm schwer, ist ins Drathtuch gebunden. — Rectumtemp. 37,7 ⁰ C. Sofort in den Wärmekasten (30 ⁰ C.) gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
2. N.-M.	37,7	30	
2. 15.	37,3	30	
2. 45.	37,3	30	
3. 15.	37,3	30	Injection (¼ C.-C.) derselben Jauche wie in Vers. 33.
3. 20.	36,9	30	
3. 35.	37,8	30	
3. 50.	37,9	30	
4. 20.	38,05	30	
4. 50.	38,6	30	
5. 5	39,11	30	
5. 35.	39,6	30	
5. 50.	39,8	30	
6. 20.	40,35	30	
6. 35.	40,5	30	
7. 5.	40,45	30	
7. 20.	40,5	30	

In 3 Stunden nach Injection um 3,2 ⁰ C. über const. Temperatur gestiegen. Vergl. Vers. 33. Ratte.

35. Versuch.

Ins Drathtuch gebundene Ratte von 75 Gramm Gewicht, hat Rectumtemperatur 38,5 ⁰ C. Sofort in den Wärmekasten (30 ⁰ C.) gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
11. V.-M.	38,5	30	
11. 15.	38,6	30	
11. 30.	38,6	30	
12. 15.	37,6	30	
12. 45.	38,0	30	
1. 15.	38,0	30	Injection(1/4 C.-C.)derselben Jauche.
1. 30.	37,6	30	
1. 45.	38,1	30	
2.	38,4	30	Während des Versuches ganz ruhig.
2. 30.	38,9	30	
2. 45.	39,3	30	
3. 15.	39,9	30	
3. 45.	40,6	30	
4. 15.	40,9	30	
4. 30.	41,0	30	
5.	41,0	30	Am 2. Tage gestorben.

In 3 Stunden nach Injection um 3,1 ° C. über constante Temperatur gestiegen. Vergl. Vers. 33. Ratte.

Auch bei Hunden zeigt sich die Höhe, bis zu welcher die Körpertemperatur nach der Jaucheeinspritzung steigt, abhängig davon ob die Bedingungen für die Wärmeabgabe von der Haut des Thieres mehr oder weniger günstig sind; die Höhe der umgebenden Temperatur ist aber hier offenbar von weit geringerem Einfluss, wie bei jenen kleineren Thieren; sie tritt deutlich hervor, wenn die Wärmeabgabe von der Haut der Thiere durch Scheeren der Haare erleichtert ist.

36. Versuch.

Der langhaarige Hund hat Rectumtemp. constant 39,8 ° C. Temperatur des Kellers 14,8 ° C. — liegt frei und ruhig auf dem Tische. (6 Kilo schwer.)

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
2 Uhr N.-M.	39,8	
2. 30.	39,8	
3.	39,8	Injection von Jauche (7 C.-C.)
3. 15.	39,6	
3. 30.	40,0	
3. 45.	40,0	
4. 15.	40,2	
4. 30.	40,6	unruhig.
5.	41,1	
5. 15.	41,2	
5. 45.	41,2	
6.	41,1	
6. 30.	41,2	

In 2 Stunden 15 M. nach Injection um 1,4 ° C. über constante Temperatur gestiegen.

37. Versuch.

Derselbe Hund (36) wurde geschoren — hat constante Temperatur 40,0 ° C. Temperatur des Kellers 14,8 ° C.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
2. N.-M.	40,0	
3.	40,0	
3. 15.	40,0	Injection von derselben Jauche (7 C.-C.), noch in gleicher Weise wirksam.
3. 30.	39,7	
4.	39,7	
4. 15.	40,0	
4. 45.	40,3	
5.	40,5	
5. 15.	40,6	
5. 45.	40,6	
6. 15.	40,6	

In 2 Stunden nach der Injection Erhöhung der Temperatur um 0,6 ° C.

Doch bedarf es dann noch viel niederer Temperaturgrade der umgebenden Atmosphäre um den bei dem Kaninchen etc. soviel leichter eintretenden Temperaturabfall nach der Jaucheeinspritzung zu erzwingen. Es gelang dies mit dem geschorenen Hunde erst in einem Raume (Eiskeller) dessen Temperatur 9,5 ° betrug.

38. Versuch. (Vergl. Curve Nro. IV.)

Dieser Versuch wurde mit demselben Hunde (Nro. 36. 37) im Eiskeller von 9,5 ° C. Temperatur ausgeführt.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
10. 15. V.-M.	40,2	
10. 30.	39,9	
11.	39,9	
11. 30.	39,9	Injection von (7 C.-C.) gleich wirksamer Jauche.
12.	39,8	
12. 30.	39,9	
12. 45.	39,6	
1.	39,5	
1. 30.	39,2	
2. 0.	39,0	
2. 15.	38,6	
2. 30.	38,6	
3.	33,6	Am 3. Tage Abscess.

In 2 Stunden 45 M. nach Injection Erniedrigung um 1,3 ° C.

Die folgenden Versuche zeigen, wie wichtig auch bei den kleineren Thieren (Kaninchen, Meerschweinchen) es für das Verhalten der Körpertemperatur nach Einspritzung pyrogener Substanz ist, ob sich die Haut derselben unter für die Wärmeabgabe seitens derselben günstigen oder ungünstigen Bedingungen befindet.

Steigert man durch ganz oberflächliches Abscheeren der Haare*) und durch Einwickeln der Thiere in mehrfache Lagen Staniol die Wärmeabgabe von der Haut derselben, so bleibt bei Temperaturgraden der umgebenden Atmosphäre, bei welchen sonst im Experiment fast ausnahmslos Steigerung der Körpertemperatur eintritt, eine solche aus**).

Vergl. Vers. 39 und 41 mit Vers. 40 und vergl. Vers. 42 mit Vers. 43. Vergl. Curve Nro. V.

39. Versuch.

Das wenig geschorene Kaninchen wurde in mehrere Schichten Staniol gewickelt und in den Wärmekasten (26 ° C.) gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
11.30. V.-M.	39,2	26	
12.	38,35	26	
12. 30.	38,6	26	
1. 30.	38,6	27	
1. 45.	38,6	26	Injection von Jauche (2 C.-C.).
2. 15.	38,2	26	
2. 45.	38,4	26,5	
3.	38,6	26	
3. 30.	38,6	26	
3. 45.	38,6	26	
4.	38,6	26	

40. Versuch.

Kaninchen ohne Staniol bei 26 ° C. im Wärmekasten.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
10. V.-M.	38,5	26	
10. 15.	38,4	26	
10. 30.	38,4	26	
11.	38,4	26	Injection von derselben Jauche (2 C. C.) wie 39.
11. 15.	38,3	26	
11.	38,4	26	

*) Vollständiges Scheeren scheinen diese Thiere nicht zu vertragen, wenigstens sahen wir dieselben nach dieser Behandlung ohne sonstigen schädlichen Einflüssen ausgesetzt gewesen zu sein unter stetiger Abkühlung zu Grunde gehen.

**) Zur Anstellung dieses Versuches wurden wir durch eine Bemerkung des Herrn Professor Valentin in Bern angeregt.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
11. 45.	38,5	26	
12.	38,55	26	
12. 30.	38,9	26	
12. 45.	39,0	26	
1. 15.	39,2	26	
1. 45.	39,4	26	
2. 15.	39,5	26	
2. 45.	39,5	26	
3. 15.	39,5	26	
4.	39,5	26	

In 3 Stunden 15 M. nach Injection 1,1 ° C. über constante Temperatur gestiegen.

41. Versuch.

Ganz normales weisses Kaninchen, hat Rectumtemp. 39,5 ° C. vor dem Scheeren — nach dem Scheeren 38,4 ° C. Sofort in Staniol gewickelt und in den Wärmekasten bei 26 ° C. gebracht, um 12 Uhr Mittags.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
2. 15.	37,2	26	
2. 30.	37,0	26	
2. 45.	36,6	26	
3.	36,6	26	
3. 15.	36,6	26	Injection von (2 C.-C.) Eiter aus dem Abscess vom Hunde; sehr wirksam.
3. 30.	36,6	26,5	
4.	37,0	26,5	
4. 30.	36,9	26,5	
4. 45.	36,95	26,5	
5. 15.	36,95	26	

Nur um 0,4 ° C. gestiegen.

42. Versuch.

Das Meerschweinchen in mehrere Schichten Staniol gewickelt und in den Wärmekasten gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
9. 15.	39,4	24	
9. 45.	38,8	24	
10. 15.	38,7	25	
10. 45.	38,7	25	
11.	38,7	25	Injection von Jauche 1 C.-C.
11. 30.	38,3	26	
12.	38,3	26,5	
12. 45.	38,6	26	
1.	38,7	26	
1. 15.	38,7	26	
1. 30.	38,9	26	

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
1. 45.	38,7	26	
2.	38,8	26	
2. 30.	38,7	26	

43. Versuch.

Das Meerschweinchen ins Drathtuch gebunden und in den Wärmekasten gebracht. (Ohne Staniol.)

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
11. V.-M.	39,6	26	
11. 30.	39,1	26	
11. 45.	39,1	26	
12.	39,1	26	Injection (1 C.-C.) derselben Jauche wie 42.
12. 30.	39,1	26	
12. 45.	39,2	26	
1.	39,8	26,5	
1. 30.	39,85	26	
2.	39,9	26	
2. 30.	40,4	26	
3.	40,5	26	
3. 30.	40,5	26	
4.	40,5	26	

In 3 Stunden bis 1,3 ° C. gestiegen.

Im Gegensatz hierzu gelingt es bei diesen Thieren, wenn man die Wärmeabgabe von der Haut durch Einwickelung in dicke Lagen Watte vermindert, noch deutliche Temperatursteigerung bei Graden der Umgebungstemperatur zu erzielen, bei welchen ohne diese Maassnahme dieselbe ausbleibt oder sogar sich schon Temperaturabfall einstellt.

Vergl. Vers. 44—47 mit Vers. 3, 22, 23 und vergl. Vers. 48 und 49 mit Vers. 30, 32. — Vergl. Curve Nro. VI.

44. Versuch.

Ganz normales Kaninchen wurde in Watte gut gehüllt und in den Wärmekasten (16 ° C.) gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
10. V.-M.	38,5	16	
10. 15.	38,1	16	
10. 30.	38,0	16	
11.	38,0	16	Injection von Jauche (3 C.-C.)
11. 15.	37,5	16	
11. 30.	38,0	16,5	
11. 45.	38,2	16	
12.	38,0	16	

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
12. 30.	38,5	17	
1.	38,8	16	
1. 30.	38,8	16	
1. 45.	38,8	16	

In 2 Stunden Erhöhung um 0,8 ° C.

Ohne Einwickelung mit einem schlechten Wärmeleiter fiel die Temperatur des Thieres bei 16 ° C.

46. Versuch.

Das in Watte gewickelte Kaninchen hat Rectumtemp. 38,9 ° C. Sofort in den Wärmekasten (22 ° C.) gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
8. V.-M.	38,9	22	
8. 30.	38,6	22	
8. 45.	38,6	22	
9.	38,6	22	
9. 30.	38,6	22	Injection (3 C.-C.) von demselben Eiter.
10.	38,4	22	
10. 30.	38,6	22	
10. 45.	38,75	22	
11.	38,8	22	
11. 15.	38,8	22	
11. 30.	39,1	22	
11. 45.	39,3	22	
12.	39,45	22	
12. 30.	39,6	23	
1.	39,6	23	
1. 15.	39,55	23	
1. 45.	39,5	23	

In 3 Stunden Erhöhung über const. Temperatur um 1 ° C.

47. Versuch.

Ganz normales in Watte gewickeltes Kaninchen hat Rectumtemp. 38,7 ° C. Sofort in den Wärmekasten (15 ° C.) gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
2. N. M.	38,2	15	
2. 30.	38,2	15	
2. 45.	38,2	15	Injection von Jauche (3 C.-C.), zittert.
3. 15.	38,0	15	
3. 30.	38,2	15	
3. 45.	38,4	15	
4. 30.	38,0	15	
5. 30.	38,4	15	
6. 15.	38,4	16	

Temperatur des Thieres nach Injection fast dieselbe geblieben.

45. Versuch.

Das Kaninchen mit Watte umwickelt wird in den Wärmekasten gebracht (22 ° C.)

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
1. N. M.	39,0	22	
1. 15.	39,1	22	
1. 30.	39,0	22	
1. 45.	38,95	22,5	
2.	38,8	22	
2. 15.	38,8	23	
2. 30.	38,7	23	
2. 45.	38,7	23	
3.	38,7	22	
3. 30.	38,7	22,5	Injection(3C.-C.) desfrischen Eiters von phlegmonösem Abscess.
3. 45.	38,9	23	
4.	38,95	23	
4. 30.	39,5	22	
5.	40,0	22,5	
5. 15.	40,05	23	
5. 30.	40,0	23	

In 1 Stunde 30 M. Erhöhung um 1,3 ° C.

8. Versuch.

Kräftiges Kaninchen, um 8 Uhr 30 M. V.-M. ins Drahttuch gebunden, hat, bei Zimmertemp. 16,5 ° C., Rectumtemp. 36,2 ° C. In den Wärmekasten (22 ° C.) gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
8. 30.	38,2	22	
9.	37,5	22,5	
9. 30.	37,1	23	
10.	36,9	22	
10. 30.	36,7	22	
10. 45.	36,7	22	
11. 15.	36,7	22	
11. 30.	36,7	23	Injection von (2 C.-C.) wirksamem Eiter.
11. 45.	36,5	23	
12. 15.	36,85	23	
12. 30.	36,8	23	
1.	36,7	23	
1. 30.	37,15	23	
2.	36,55	22,5	
2. 15.	36,45	22	
2. 30.	36,45	22	
2. 45.	36,4	22	
3. 15.	36,5	22	
4. 15.	36,35	22	

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
4. 30.	36,3	22	
4. 45.	36,3	22	
5. 15.	36,75	22	
5. 30.	36,6	22	
5. 45.	36,65	22	
6.	37,0	22	
6. 15.	36,95	22	
6. 30.	36,95	22	
6. 45.	37,0	22	

Die Temperatur des Thieres ist mit verschiedenen Schwankungen erst nach 7 Stunden um 0,3 ° C. über constante Temperatur gestiegen.

22. Versuch.

Das ganz normale Kaninchen ins Drathtuch gebunden, hat Rectumtemperatur 38,5 ° C. Zimmertemp. 20 ° C. Sofort in den Kasten gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
2. 15. N.-M.	38,5	15	
2. 30.	38,1	15	
2. 45.	38,2	15	
3.	38,05	14,5	
3. 15.	38,1	15	
3. 30.	38,0	15	
3. 45.	38,0	15	
4. 15.	38,0	15	
4. 30.	38,0	15	Injection (3 C.-C.) von wirksamer Jauche.
4. 45.	37,8	15,5	
5.	37,9	16	
5. 15.	37,8	15,5	
5. 30.	37,5	15	
5. 45.	37,5	15	
6.	37,55	15	
6. 15.	37,5	15	
6. 30.	37,4	15	
6. 45.	37,4	15	
7.	37,4	15	
7. 15.	37,4	15	

In 2 Stunden nach der Injection um 0,6 ° C. unter constante Temperatur gesunken.

23. Versuch.

Normales Kaninchen wurde ins Drathtuch gebunden — Rectumtemperatur 39,5. Zimmertemp. 22,3 ° C. — Sofort in den Kasten (16 ° C.) gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
1. N.-M.	39,5	16	
1. 15.	39,4	16	

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
1. 30.	39,3	16	
1. 45.	39,3	16	
2. 0.	39,1	16,5	
2. 15.	39,0	16	
2. 30.	38,9	16	
2. 45.	38,95	16	
3.	38,8	16	
3. 15.	38,8	16	
3. 30.	38,8	16	Injection (3 C.-C.) derselben Jauche wie 22.
3. 45.	38,7	16	
4. 0.	38,7	16	
4. 15.	38,5	16,5	
4. 30.	38,6	16	
4. 45.	38,55	16	
5.	38,6	16,5	
5. 15.	38,5	16,5	
5. 30.	38,5	16,5	
5. 45.	38,45	16,5	
6.	38,4	16,5	
6. 15.	38,4	16,5	
6. 30.	38,4	16,5	
6. 45.	38,3	16,5	
7.	38,3	16,5	

In 3 Stunden 15 M. um 0,5 ° C. unter const. Temperatur gesunken.

48. Versuch.

Normales Meerschweinchen wurde in Watte gut eingewickelt und sofort in den Wärmekasten (16 ° C.) gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
9. V.-M.	38,9	16	
9. 30.	38,8	16	
10.	38,6	16	
10. 30.	38,5	16	
11.	38,5	16	Injection (1½ C.-C.) von Jauche.
11. 30.	38,5	16	
11. 45.	38,2	16	
12.	38,5	16	
12. 30.	38,5	16	
1.	39,0	16	
1. 15.	39,6	16	
1. 30.	39,75	16	
1. 45.	39,7	16	
2. 15.	39,7	16	
2. 30.	39,7	16	

In 2 Stunden nach Injection um 1,2 ° C. Temperaturerhöhung.

49. Versuch.

Meerschweinchen in Watte gewickelt und sofort in den Wärmekasten (19 ° C.) gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
2. N.-M.	38,45	19	
2. 15.	38,3	19	
2. 30.	38,3	19	
3.	38,3	19	
3. 15.	38,3	19	Injection von Jauche ($1^1/_2$ C.-C.)
3. 30.	38,5	19	
3. 45.	38,6	19	
4.	38,9	19,5	
4. 30.	39,5	19	
4. 45.	39,9	19	
5.	40,0	19	
5. 15.	39,9	19	
5. 45.	39,9	19	
6.	39,85	19	
6. 15.	39,9	19	

In 1 Stunde 45 M. nach Injection Erhöhung um 2 ° C.

80. Versuch.

Ganz normales Meerschweinchen ins Drathtuch gebunden. Rectumtemperatur 38,6 ° C. Zimmertemp. 21,8 ° C. Sofort in den künstlich abgekühlten Kasten gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
10. 30. V.-M.	38,6	16	
10. 45.	38,1	16	
11.	37,8	16	
11. 15.	37,7	16	
11. 30.	37,6	16	
11. 45.	37,6	16	
12.	37,6	16	Injection (1 C.-C.) derselben Jauche wie in 29.
12. 15.	37,3	16	
12. 30.	37,25	16	
12. 45.	37,3	16,5	
1.	37,2	16,5	
1. 15.	37,1	16	
1. 30.	37,3	16	
1. 45.	37,0	16	
2.	36,9	16	
2. 15.	36,9	16	
2. 45.	36,7	16	
3.	36,75	16	
3. 15.	36,7	16	
3. 30.	36,5	16	

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen
3. 45.	36,5	16	
4.	36,5	16	
4. 15.	36,5	16	

In 3 Stunden 30 M. Erniedrigung um 1,1° C.

32. Versuch.

Das ins Drathtuch gebundene Meerschweinchen hat Rectumtemp. 39,1° C. Zimmertemp. 22,2° C. Sofort in den abgekühlten Kasten gebracht.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Temperatur des Wärmekastens.	Bemerkungen.
2. N.-M.	39,1	16	
2. 30.	38,7	16	
2. 45.	38,8	16	
3.	38,6	16	
3. 30,	38,6	16	
3. 45.	38,6	16	
4. 15.	38,4	16	Injection (1 C.-C.) derselben Jauche wie in 30.
4. 30.	38,3	16	
4. 45.	38,1	16	
5.	38,1	16	
5. 30.	37,9	16	
5. 45.	37,8	16	
6,	37,8	16	

In 2 Stunden nach der Injection um 0,8° C. Temp.-Erniedrigung.

Wir unterliessen es den Einfluss der Farbe des Thieres auf den Gang des Versuches festzustellen.

Sehr anschaulich tritt das Gleiche, was die bisher mitgetheilten Versuche lehren, auch in folgendem Experimente hervor.

Drei Thieren von sehr verschiedener Grösse (Hund von 15,000 Gramm, Meerschweinchen von 400 Gramm, weisse Ratte von 60 Gramm Gewicht), also auch von sehr verschiedenem Verhältnisse der Grösse ihrer wärmeabgebenden Körperoberfläche zur Masse ihrer wärmeproducirenden inneren Organe, befinden sich während der ganzen Dauer des Versuches unter gleichen äusseren Verhältnissen auf einem Tische liegend (Meerschweinchen und Ratte in dünne Drathgaze eingehüllt) in einem Raume (Keller), dessen sehr feuchte Atmosphäre 13° warm ist. Sie erhalten gleichzeitig, nachdem ihre Körpertemperatur constant geworden ist, eine ihrem Körpergewicht etwa entsprechende Menge derselben Jauche eingespritzt. Während nun beim Hunde, bei welchem die Körperoberfläche bedeutend kleiner ist im Verhältnisse zur Körpermasse, die Körpertemperatur bedeutend steigt, tritt bei den beiden anderen Thieren ein starkes

Sinken derselben ein; und dasselbe ist bei jedem der beiden Thiere um so stärker, je kleiner das Thier, d. h. je grösser verhältnissmässig seine Körperoberfläche ist.

33. Versuch. Curve Nro. VII.

Der Versuch wurde in einem 13° C. warmen Kellerraum, gleichzeitig mit einem Hunde von 15 Kilo Gewicht, mit einem Meerschweinchen von 400 Gr. Gewicht und mit einer Ratte von 60 Gr. Gewicht ausgeführt. Jedes von den Thieren bekommt ungefähr seinem Körper-Volumen entsprechende Jaucheinjection.

Hund 15 Kilo schwer.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
9. V.-M.	40,0	
9. 30.	40,0	Das Thier ist ganz frei auf den Tisch gelegt.
9. 45.	39,95	
10.	39,95	
10. 15.	39,95	Injection von Jauche (15 C.-C.)
10. 45.	39,8	
11. 15.	40,0	
11. 30.	40,2	
11. 45.	40,3	
12. 15.	40,6	
12. 45.	41,0	
2.	39,9	
2. 15.	41,0	
2. 30.	41,3	
2. 45.	41,35	
3.	41,35	Am 3. Tage Abscess.

In 4 Stunden 15 M. nach Injection um 1,3° C. über constante Temperatur gestiegen.

Meerschweinchen 400 Gramm schwer.

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
9. 30.	37,5	Das Thier wurde ins Drathtuch gebunden.
10,	37,0	
10. 15.	36,7	
10. 30.	36,7	
10. 45.	36,7	Injection (1 C.-C.) derselben Jauche.
11. 15.	35,4	
11. 30.	35,0	
12. 15.	34,7	
12. 30.	34,7	
1.	34,1	
2. 30.	30,7	
3. 15.	28,5	
3. 45.	27,5	
4.	27,5	
4. 15.	27,5	

In 4 Stunden nach Injection um 9,2° C. gesunken. Das Thier starb in 3 Stunden.

Ratte 60 Gramm schwer. (Curve Nro. 35.)

Zeit.	Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
9. 30.	38,0	Das Thier ist ins Drathtuch gebunden.
9. 45.	37,4	
10.	37,2	
10. 15.	37,2	
10. 30,	37,2	Injection (1/4 C.-C.) derselben Jauche.
11. 30.	35,0	
11. 45.	32,6	
12. 15.	30,75	
12. 30.	29,95	
1.	28,5	
2. 30.	24,5	
3. 15.	24,0	
3. 30.	23,3	
3. 45.	23,3	Das Thier am 2. Tage gestorben.

In 5 Stunden nach Injection um 13,9° C. unter constante Temperatur gesunken.

Das Sinken bei dem Meerschweinchen und der Ratte kommt in diesem Versuche weit schneller zu Stande und geht zu weit höheren Graden, als wir dies sonst je beobachtet. Es ist dies wohl nicht allein die Folge der etwas niederen Umgebungstemperatur (13° anstatt wie gewöhnlich 15—16°), sondern wohl hauptsächlich bedingt durch die bedeutende Feuchtigkeit der Luft des Kellers. Dass sich bei grösserer Feuchtigkeit der kalten Luft, welche das Thier umgiebt, die Bedingungen für die Wärmeabgabe von der Haut desselben günstiger gestalten können, ist klar.

Nach diesen Versuchen ist es sicher, dass es nicht richtig ist die Wirkung der pyrogenen Substanzen einfach in einer Steigerung der Körpertemperatur zu suchen. (cfr. Sapalski l. c.)

Der (febrile) Zustand, in den das Thier durch dieselben versetzt wird, äussert sich vielmehr darin, dass seine Körpertemperatur über den für die Verhältnisse, unter welchen es sich befindet, normalen Grad steigt oder unter denselben fällt, je nachdem die Bedingungen für die Wärmeabgabe von seiner Haut ungünstige oder günstige sind.

Bei einer gewissen (gleichsam neutralen) Beschaffenheit der Bedingungen für die Wärmeabgabe von der Haut kann dieser (febrile) Zustand des Thieres bestehen, ohne eine Veränderung der Körpertemperatur in der einen oder andern Richtung zu veranlassen.

Als Factoren der Wärmeabgabe von der Haut machen sich hier drei Momente geltend.

1) Die Differenz zwischen der Temperatur (der Haut) des Thieres und der Temperatur der das letztere umgebenden Atmosphäre

2) Die Bedeckung der Haut des Thieres mit die Wärmeabgabe (Strahlung und Leitung) seitens derselben erleichternden oder erschwerenden Medien.

3) Die Grösse des Thieres, d. h. das Verhältniss, welches zwischen dem Umfang seiner wärmeabgebenden Körperoberfläche und der Masse seiner wärmeproducirenden inneren Organe besteht.

Es ist dieser Zustand gleichsam labilen Gleichgewichtes ihrer Körpertemperatur, in den die Thiere durch die pyrogenen Substanzen versetzt werden, im Wesentlichen vollkommen demjenigen gleich, in welchen sie (Hunde) nach Durchtrennung des Rückenmarkes im unteren Halstheile gerathen; es darf demgemäss wohl die oben aufgeworfene Frage nach der Art, auf welchem Wege die pyrogenen Substanzen ihre Wirkung entfalten, als zu Gunsten der ersten von den beiden dort hingestellten Möglichkeiten entschieden angesehen werden, d. h. die pyrogenen Substanzen wirken auf die Wärmeökonomie des thierischen Körpers, indem sie primär eine Functionsstörung der derselben vorstehenden Theile des Centralnervensystems hervorrufen.

Welcher Art ist nun aber diese Functionsstörung der betreffenden Theile des Centralnervensystems? Handelt es sich um einen Reiz- oder Lähmungszustand derselben?

Am wahrscheinlichsten ist es wohl, dass es sich hier um Lähmungszustände handelt. Es spricht dafür das übereinstimmende Verhalten der Thiere im Fieber und im Rückenmarksversuch, es stimmen auch mit einer solchen Annahme die Erfahrungen, welche die Pathologie für das Verständniss des Fiebers an die Hand giebt. Die letzteren sind ja der Art, dass Virchow*) auf Grund dieser Erfahrungen schon vor längerer Zeit die Ursache des Fiebers in einem lähmungsartigen Zustande bestimmter Theile des Centralnervensystems glaubte annehmen zu müssen.

Dieser lähmungsartige Zustand der betreffenden Theile des Centralnervensystems bedingt — anders sind die Resultate der Fieberversuche gerade so wenig verständlich, wie die der Rückenmarksversuche — gleichzeitig eine Steigerung der Wärmeabgabe gerade so gut, wie eine Steigerung der Wärmebildung, und es ist keineswegs die Steigerung der Wärmeabgabe allein die Folge der gestei-

*) Handbuch der spec. Pathologie u. Therapie Bd. I.

gerten Wärmeproduction ebensowenig wie letztere etwa ausschliesslich die Folge von ersterer ist. Die vermehrte Wärmeabgabe ist nun aller Wahrscheinlichkeit nach bedingt durch vasomotorische Phänomene; hierauf weist der bekannte Einfluss der Rückenmarkstrennung auf die feineren Gefässe der Haut und die Abkühlung der Thiere hin.*)

Da liegt es dann wohl nahe auch die gleichzeitig im Fieber statthabende gesteigerte Wärmeproduction auf vasomotorische Phänomene zurückzuführen. Dass ebenso — freilich in geringerem Grade — wie nach Rückenmarksdurchtrennung auch im Fieber erhebliche Circulationsanomalien in den inneren (wärmeproducirenden) Organen auftreten, ist mindestens sehr wahrscheinlich; wie sich dieselben gestalten, ist vorläufig nicht zu übersehen; dass dieselben zu Steigerung der Wärmebildung führen können, ist nicht zu bestreiten.

Es liessen sich hier vielerlei Möglichkeiten erörtern, von denen sich indessen keine sicher begründen lässt.

Immerhin werden wir, so lange es irgend gestattet ist anzunehmen, dass die gesteigerte Wärmeproduction die Folge des gleichen vasomotorischen Phänomens ist, das wir auf der andern Seite als Ursache der vermehrten Abkühlung wirken sehen, auf die Annahme der Wirkung direct trophischer Vorgänge verzichten.

Die hier mitgetheilten Thatsachen und die darauf zu gründenden Schlüsse werden auch in der Pathologie des Menschen da zur Geltung kommen müssen, wo sogenannte fieberhafte Zustände, bedingt durch die Aufnahme pyrogener Substanz, vorliegen; wie weit die Grenze der letzteren zu ziehen ist, kann noch nicht sicher bestimmt werden.

Das wichtigste Ergebniss in dieser Richtung scheint dann dies zu sein, dass das (septische) Fieber in der Hauptsache ein vasomotorisches Phänomen ist, welches bedingt wird durch eine Functionsstörung bestimmter Theile des Centralnervensystems. Es entfaltet sich dieses vasomotorische Phänomen nach zwei Seiten und führt einerseits durch Beeinflussung der Hautgefässe (Erweiterung derselben) zur gesteigerten Wärmeabgabe, andererseits durch Beeinflussung der Circulation in den inneren Organen zur vermehrten Wärmebildung.

So werden zwei Factoren entfesselt, die sich nun gleichsam um die Beherrschung des Resultates streiten. Ob letzteres Steigerung der Körpertemperatur ist oder nicht, hängt davon ab, welcher von beiden Factoren die Oberhand gewinnt. Es ist kein Zweifel,

*) Vergl. besonders Tscheschichin l. c. pag. 157.

dass auch bei wirklich fieberhaften Zuständen des menschlichen Körpers normale oder subnormale Temperatur desselben bestehen kann.

Die Wichtigkeit der mehr äusserlichen Umstände, welche darauf Einfluss ausüben können, dass der eine oder andere jener beiden streitenden Factoren die Ueberhand gewinnt (und welche in obigen Mittheilungen so ausführlich behandelt sind) muss auch bei der Beurtheilung solcher Krankheitszustände am Menschen festgehalten werden — gewiss vielen Pathologen bereits geläufige oder wenigstens willkommene Anschauungen.*)

Sicher wirken aber am Menschen diese mehr äusserlichen Umstände (Temperatur der Umgebung — Bedeckung der Haut des Kranken etc.) nicht in der geradezu maassgebenden Weise, wie bei kleineren Thieren. Schon Hunde sind, wie wir sahen, den Einflüssen dieser Umstände, wegen ihrer bedeutenden Körpermasse, weniger unterworfen, als Kaninchen etc.; noch viel unabhängiger wird zweifellos der noch erheblich grössere Mensch denselben gegenüber sein.

Weiter ist noch ein Moment festzuhalten, ohne dessen Berücksichtigung es nicht möglich sein wird die Auffassung des (selbst nur dés septischen) Fiebers als vasomotorisches Phänomen durchzuführen:

Wir wissen aus den Versuchen der Physiologie, dass es durch bestimmte Eingriffe — Reizung bestimmter Nerven, Hervorrufung von Dyspnoe etc. — gelingt, das sogenannte vasomotorische Centrum in Erregungezustand zu versetzen.

Die Contraction der feineren Gefässe, die die Folge dieser Erregung des sogenannten vasomotorischen Centrums ist, ist aber keineswegs in allen Organen unter solchen Umständen gleich stark; die neueren, namentlich die aus Ludwig's Laboratorium hervorgegangenen Untersuchungen zeigen sicher, dass sich die verschiedenen Gefässprovinzen bei Reizungen des gemeinschaftlichen Innervationscentrum in hohem Grade von einander unabhängig erhalten.

Diese Unabhängigkeit wird sich zweifellos auch in dem vasomotorischen Phänomen geltend machen, welches die Folge der Einwirkung des Giftes der putriden (pyrogenen) Substanzen (Sepsin — Schmiedeberg und Bergmann) ist.

Es braucht also nicht stets die Störung in der Innervation der Hautgefässe und der der Gefässe der inneren Organe im bestimmten

*) Cfr. Wunderlich, Die Eigenwärme in Krankheiten. I. Auflage 1868. Pag. 131 ff.

stets gleichen Verhältniss zu stehen. Dies Verhältniss ist wesentlicher einseitiger Abänderung fähig und solch einseitige Abänderung wird wesentlich bedingend sein für das Verhalten der Körpertemperatur.

Die Wirkungen der kalten Bäder zeigen sich (nach Fiedler's interessanten Mittheilungen*) z. B. als ein Mittel, eine solche bedeutende einseitige und sehr wirkungsvolle Abänderung des zwischen der Circulation in den inneren Organen und der in der Haut beim Fieber bestehenden Verhältnisses hervorzubringen.

Ausdrücklich sei hier dann noch hervorgehoben, dass es keineswegs unsere Absicht ist, das Mitspielen von Erregungszuständen bestimmter zur Wärmeökonomie in Beziehung stehender Hirntheile beim Fieber und selbst bei dem zunächst behandelten septischen Fieber in Abrede zu stellen. Es wurden ja im Eingang dieser Arbeit die interessanten Versuche Heidenhain's in dieser Richtung mitgetheilt; die klinische Erfahrung bietet in dem schnell vorübergehenden Schüttelfrost mit bedeutender Temperatursteigerung, wie ihn hier die Malaria (Intermittens) — dort die Aufnahme pyrogener Substanz in das Blut (Septicämie) — dort eine Schleimhautreizung (Urethralfieber — Gallenstein — Nierensteine) hervorruft, häufig Fieberzustände dar, die sich jenen Versuchen anreihen.

Eindeutig zwar sind diese Thatsachen allesammt nicht, wissen wir doch durch Goltz, Bernstein etc., dass Reizung bestimmter centripetaler Nerven nicht selten Erweiterungen der kleineren Gefässe bestimmter Gefässbezirke, d. h. nichts Anderes als eine vasomotorische Reflexlähmung hervorruft.

Wie dem auch sei, alle diese Fragen, wie die ganze Lehre vom Fieber werden einer weiteren Erörterung viel besser zugänglich, wenn wir festhalten, dass das Fieber ein central bedingtes vasomotorisches Phänomen im oben auseinandergesetzten Sinne ist, und für solche Auffassung desselben liefern die hier mitgetheilten Versuche über das durch putride Substanzen bei Thieren hervorgerufene einen sicheren Anhalt.

Wir brauchen nicht daran zu erinnern, dass die Auffassung des Fiebers als vasomotorisches Phänomen schon vor längerer Zeit von Traube**) gelehrt wurde.

Wir dürfen gemäss den ausserordentlich häufigen Discussionen, die über jene „Hypothese" geführt wurden, als klar voraussetzen,

*) Archiv der Heilkunde von Wagener. Bd. XI.

**) Zur Fieberlehre. Gesammelte Beiträge zur Pathologie. Cfr. Bd. II. Pag. 637. Allg. medicin-Cent.-Zeitung 1863.

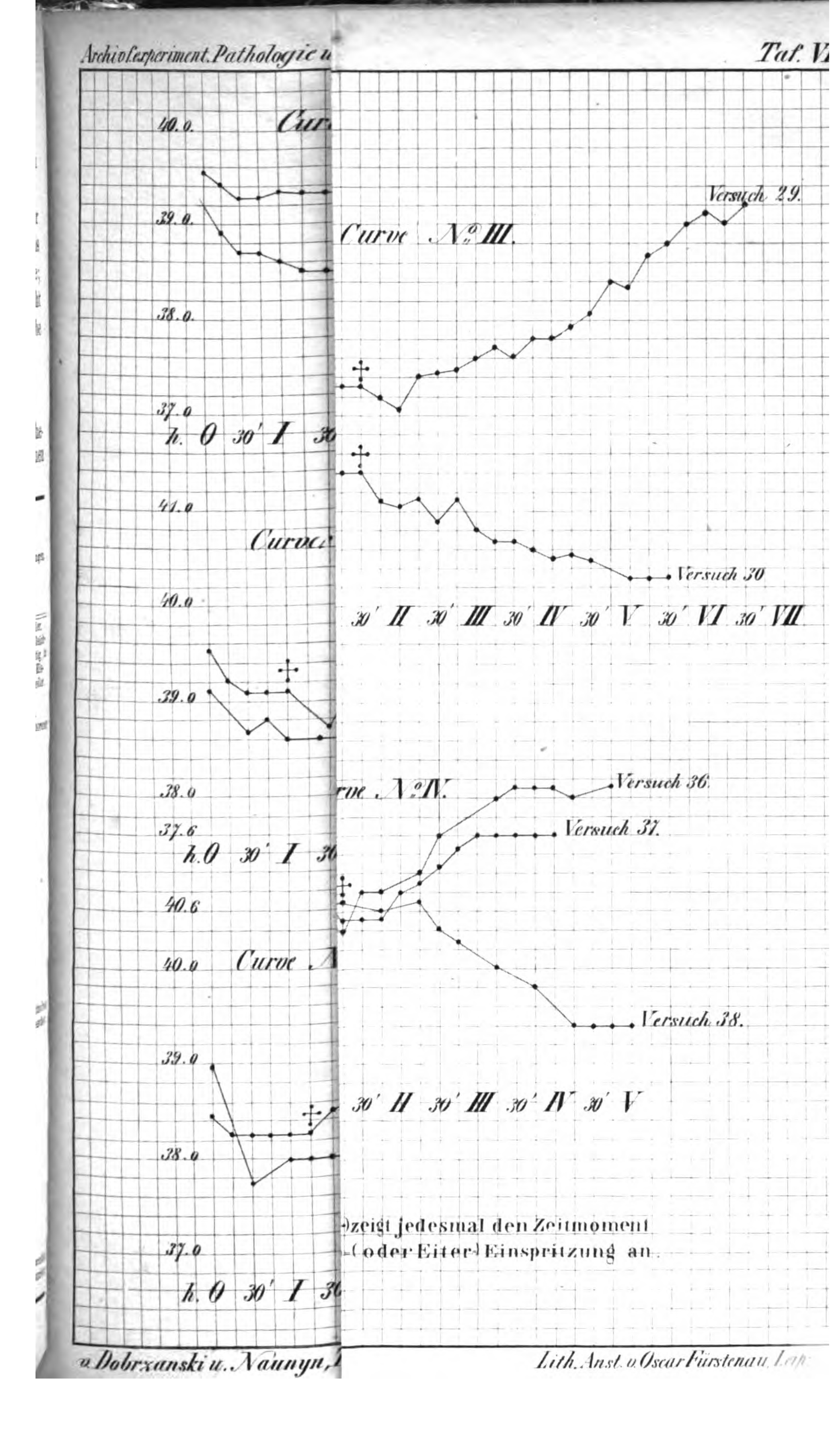
in wie weit und worin sich die hier entwickelte Anschauung von der älteren Traube'schen unterscheidet.

Nur dies sei hier bemerkt, dass Traube auf Grundlage seiner Hypothese im Wesentlichen die pathologische Wärmeretention als Ursache der im Fieber gesteigerten Körperwärme ansehen musste; soweit seine Anschauung vom Grundvorgange beim Fieber steht oder fällt mit dieser Consequenz, soweit halten auch wir dieselbe für widerlegt.

Königsberg und Bern, Anfang Februar 1873.

Tabellarische Zusammenstellung der Versuche mit Eiter- und Jauche-injection und nachfolgender Temperaturveränderung bei verschiedenen Temperaturen der Umgebung.

Versuchs-No.	Thier.	Gewicht.	Injection.	Temperatur der Umgebung.	Umhüllung.	Veränderung der Körperwärme.	nach Stunden.	Bemerkungen.
38	Hund	6 Kilo	Jauche 7 C.-C.	9,5° C.	Frei	−1,3° C.	2. 75.	Im Eiskeller.
33	do.	15 do.	do. 15 -	13° C.	do.	+1,3° C.	4. 15.	
33	Meerschweinchen	400 Gr.	do. 1 -	13° C.	Drathtuch	−9,2°	4.	Tod – Gleichzeitig im Eiskeller.
33	Ratte	60 Gr.	do. 1/4 -	13°	do.	−13,9	5.	
11	Kaninchen		do. 3 -	14	do.	−1,2°	2. 15.	
12	do.		do. 3 -	14	do.	−0,9°	2. 45.	
36	Hund	6 Kilo	do. 7 -	14,8	Frei	+1,4°	2. 15.	im Keller.
37	do,	do,	do. 7 -	18,8	Frei	+0,6°	2.	do. (geschorener Hund.)
22	Kaninchen		do. 3 -	15	Drathtuch	−0,6°	2.	
47	do.		do. 3 -	15	Watte	fast kein Resultat		
1	do.	1700 Gr.	Eiter 1 -	16	Drathtuch	−0,7°	2. 45.	
2	do.	1200 Gr.	do. 1 -	16	do.	−0,7°	2.	
23	do.		Jauche 3 -	16	do.	−0,5°	3. 15.	
25	do.		do. 2 -	14	do.	−1°	1. 30.	
28	Meerschweinchen		Eiter 1/2 -	16	do.	−0,8°	2.	
30	do.		Jauche 1 -	16	do.	−1,1°	3. 30.	
32	do.		do. 1 -	16	do.	−0,8°	2.	
48	do.		do. 1 1/2 -	16	Watte	+1,2°	2.	
44	Kaninchen		do. 3 -	16	do.	+0,8°	2.	
49	Meerschweinchen		do. 1 1/2 -	19	do.	+2°	1. 45.	
3	Kaninchen	1400 Gr	Eiter 2 -	22	Drathtuch	+0,3°	7.	
4	do.		do. 3 -	22	do.	+1,5°	7. 15.	
5	do.		do. 2 1/2 -	22	Op. Tisch.	+0,2°	4. 45.	
6	do.		Jauche 1 1/2 -	22	do.	+0,7°	5. 30.	
7	do.		do. 4 -	26	Drathtuch	+0,9°	2. 45.	
45	do.		Eiter 3 -	22	Watte	+1,3°	1. 30.	
46	do.		do. 3 -	22	Watte	+1°	3.	
39	do.		Jauche 2 -	26	Staniol	fast kein Resultat		Das Kaninchen etwas geschor.
40	do.		do. 2 -	26	Drathtuch	+1,1°	3. 15.	
41	do.		Eiter 2 -	26	Staniol	+0,4°	1. 30.	
42	Meerschweinchen		Jauche 1 -	26	do.	fast kein Resultat		
43	do.		do. 1 -	26	Drathtuch	+1,3°	2.	
8	Kaninchen		do. 4 -	30	do.	+1,4°	6. 15.	
9	do.		do. 3 1/2 -	30	do.	+1,4°	4.	
10	do.		do. 3 -	30	do.	+1,1°	5.	
13	do.		do. 2 1/2 -	30	do.	+2°	5. 45.	
14	do.		do, 4 -	30	do.	+1,5°	3. 30.	
17	do.		Eiter 4 -	30	do.	+1,7°	3. 45.	
18	do.		do. 4 -	30	do.	+1,6°	2. 45.	
19	do.		do. 4 -	30	do.	+1,2°	3.	
20	do.		do. 4 -	30	do.	+1,1°	3. 15.	
21	do.		Jauche 4 -	30	do.	+1,3°	2. 45.	
26	do.		do. 2 -	30	do.	+0,9°	2. 45.	
27	Meerschweinchen		Eiter 1 1/2 -	30	do.	+1,3°	4.	
29	do.		Jauche 1 -	30	do.	+1,7°	4,	
31	do.		do. 1 -	30	do.	+1,9°	2. 15.	Beide am zweiten Tage gestorben
34	Ratte	70 Gr.	do. 1/1 -	30	do.	+3,2°	3.	
35	do.	75 do.	do. 1/4 -	30	do	+3,1°	3.	



Archiv f. experiment. Pathologie u.
Taf. V
40.0
39.0
38.0
37.0
Curve N.º III.
Versuch 29.
h. 0 30' I 30'
41.0
Curve
40.0
Versuch 30
30' II 30' III 30' IV 30' V 30' VI 30' VII
39.0
38.0
37.6
rve N.º IV.
Versuch 36.
Versuch 37.
h. 0 30' I 30'
40.6
40.0
Curve N
Versuch 38.
30' II 30' III 30' IV 30' V
39.0
38.0
37.0
h. 0 30' I 30'
zeigt jedesmal den Zeitmoment
(oder Eiter-) Einspritzung an.
v. Dobrzanski u. Naunyn,
Lith. Anst. v. Oscar Fürstenau, Leip.



XI.

Ueber Cholesterämie.

Von

Dr. Koloman Müller,

Hülfsarzt der Klinik v. Bamberger in Wien.

Nachdem Blondlot*), Cl. Bernard**) und Lehmann***) die Betheiligung der Pfortader bei der Darmresorption im Allgemeinen bestätigten, nachdem Bernard†) mit Bestimmtheit nachwies, dass neben der Galle in der Leber stetig erhebliche Mengen Zucker entstehen, und nachdem die Leber auch für die Wärmeerzeugung Bedeutung fand, hat sie aufgehört ein blosses Absonderungsorgan der Galle zu sein. Die Galle selbst hat dadurch von ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung kaum etwas eingebüsst, man ist ihr darum nicht theilnahmslos ferner gestanden. Denn wurden auch zeitweise die übrigen Functionen in den Vordergrund gedrängt, so wusste doch auch wieder die Galle durch ihre Rolle bei der Verdauung, sowie durch ihr oft räthselhaftes Benehmen beim Icterus, zu zahlreichen und eingehenden Forschungen anzuregen. Auch ist vor den übrigen Functionen jene Ansicht nicht ganz verstummt, die in Hinsicht auf die Galle, oder doch auf einige Bestandtheile derselben, zwischen der Leber und den Nieren eine gewisse Analogie fand, die in einigen Gallenbestandtheilen nichts weiter erkennen wollte, als excrementielle Stoffe, wie wir sie für die Nierenfunction als Harnstoff etc. kennen. — Die Parallele zwischen Leber und Niere wurde auch auf das pathologische Terrain gezogen und kam namentlich an einigen Stellen der pathologischen Anatomie zu ganz prä-

---

*) Essai sur les fonctions du foie. Paris 1846.

**) Leçons de phys. expérim. Paris 1855.

***) Phys. Chemie. Bd. III.

†) Nouvelle fonction du foie. Paris 1853.

gnantem Ausdruck. Im ganzen Process der acuten gelben Leberatrophie findet z. B. Förster*) die grösste Aehnlichkeit mit der parenchymatösen Nephritis; sowie derselbe Process von Bamberger**) als „parenchymatöse diffuse Hepatitis" angesehen wird. — Am lautesten jedoch wagte man den Vergleich zwischen Cholämie und Urämie, indem man hier gewisse Harnbestandtheile — oder deren Spaltungsproducte — dort die Galle beschuldigte, durch ihren toxischen Einfluss auf das Blut die Nervenzufälle beider Zustände hervorzurufen. — Dass diese Ansicht sich schon den Alten aufgedrängt hatte, beweist Morgagni's***) Ausspruch: materies acrior cerebrum maxime afficiens. — Seitdem blieb die Cholämie ein fraglicher Punkt in der Pathologie, der oftmals angegriffen wurde, der aber doch auch heute noch von gediegenen Seiten vertheidigt wird. — Im Laufe der Zeit nahm man zu den verschiedensten Erklärungen seine Zuflucht, da man auf experimentellem Wege schwer zur Wahrheit zu gelangen wusste. Schon bei J. Bianchi†) finde ich ein diesbezügliches Experiment erwähnt, wo ganz gesunde Hunde — denen eine Drachme Galle in die Jugularis injicirt wurde — nach vier Stunden endeten. Zu gleichem Resultate gelangten Deicher††) und Magendie.†††) Dagegen vertrugen Goupil's Thiere die Injection von Galle — ohne schädlichen Erfolg, und Bouisson*†) weist nach, dass der Tod nach solchen Injectionen nur dann eintrete, wenn die Flüssigkeit früher von gröberen Bestandtheilen nicht befreit, somit zur Verstopfung der Lungencapillaren Veranlassung gegeben wurde. — Auf mehrere Krankheitsfälle gestützt, sprechen für den toxischen Einfluss der Gallenbestandtheile Lowe**†), Rösch***†) und G. Cavalière†*), während wieder Rampold†**) den Schluss, dass die Wirkung der Gallenbestandtheile auf die Gehirnhäute und das Gehirn selbst die Ursache der Gehirn-Erscheinungen und des Todes sei, sehr unsicher findet. Frerichs†***) behauptet,

*) Virch. Arch. 12. Bd. S. 353.
**) Verhandl. d. phys.-med. Ges. in Würzburg. 1858. 8. Bd. S. 268.
***) De sedibus et causis morb. Epist. 37.
†) Historia hepatica. Pars tertia pg. 304.
††) De bile etc. experimenta. Halleri's Bibl. anat.
†††) Précis de phys. T. II. pg. 260.
*†) De la bile. 1843. pg. 60.
**†) Edinb. med. and surg. Journ. April 1842. pg. 285.
***†) Canstatt 1842.
†*) Filiatro Sebezio. Juni 1872.
†**) Heidelb. med. Ann. 12. Bd. 2. Heft.
†***) Offenes Schreiben an Oppolzer. Wien. Wochenschr 1854. 30.

dass die „cholämische Intoxication“ bei der acuten gelben Leberatrophie nicht die Folge der Anhäufung der Galle im Blut ist. Nach ihm erleiden die stickstoffhaltigen Materien bei der gelben Leberatrophie eine andere Metamorphose als die gewöhnliche, welche in der Bildung des Harnstoffs ihr Endziel findet. Leucin, Tyrosin, baldriansaures Ammoniak, den Thieren injicirt, bewirkten wohl keine Cerebral-Erscheinungen; er findet es aber möglich, dass beim Zerfallen des Leucins in baldriansaures Ammoniak Nebenproducte entstehen, die eine solche Wirkung haben. — Diese Frerichs'schen Stoffe werden von Wertheimer*) eher für Krankheitsproducte als für Krankheitsursachen gehalten, und die cerebralen Erscheinungen führt er auf jenen in höherem Grade gesteigerten Verbrauch von Albuminaten zurück, der in den mit typhösen Erscheinungen einhergehenden fieberhaften Krankheiten stattfindet. Da das Gehirn nämlich vorzugsweise aus Proteinsubstanz besteht, so wäre es nach Wertheimer möglich, dass es durch den raschen Verbrauch der Körperalbuminate theilweise aufgezehrt wird – und dadurch die Grundlage für die Gehirn-Erscheinungen abgiebt. Wodurch die Cerebral-Symptome in jenen Fällen bedingt sind, die ohne Fieber verlaufen, in denen daher durch dasselbe auch der Stoffwechsel nicht alterirt werden kann — sagt uns Wertheimer nicht. — Dusch**) betrat mit seiner bekannten Arbeit wieder den experimentellen Weg, auf dem er zu folgenden Resultaten gelangte: Filtrirte Ochsengalle, in die Venen von Kaninchen injicirt, bewirkte meistens ihren augenblicklichen Tod unter tetanischen Zufällen, dabei findet man Zerreissungen von Lungencapillaren; Auflösungen von glykocholsaurem und taurocholsaurem Natron bringen dieselbe Wirkung hervor, nur werden bei letzteren keine Zerreissungen von Lungencapillaren wahrgenommen. Dagegen konnte er Hunden eine ziemliche Menge filtrirter Ochsengalle und glykocholsauren Natrons ohne erheblichen Nachtheil in die Venen injiciren, während wieder eine Auflösung von taurocholsaurem Natron, in die Vene eines Hundes injicirt, unter asphyktischen Erscheinungen den Tod herbeiführte. Taurinlösung erwies sich bei Kaninchen und Hunden als unschädlich. Diese Schlüsse wagt Dusch mit Bestimmtheit hinzustellen, lässt aber die Frage: ob gallensaure Salze im Blute Gelbsüchtiger die Veranlassung zu Cerebral-Symptomen geben können, offen, obwohl er sich selbst des Gedankens nicht erwehren kann, dass Stoffe, welche ein so ent-

*) Fragmente zur Lehre vom Icterus. München 1854.

**) Unters. u. Experim. als Beitrag zur Pathogenese des Icterus. Leipzig 1854

schiedenes Vermögen haben, die Blutkörperchen aufzulösen, wenn sie in den Kreislauf gerathen und in demselben nicht nur vorübergehend, wie etwa in Injectionsversuchen, sondern andauernd verweilen, wohl zu Symptomen von Seite des Nervensystems Veranlassung geben können.

Zu noch unbestimmteren Resultaten kam Fuchs*); er injicirte Pferden 4 — 18 Unzen Galle in die Dorsalvene, konnte aber nur Mattigkeit, kleinen frequenten Puls und Schwäche beobachten; nach 3 — 4 Stunden haben sich die Thiere erholt gehabt. Leyden's**) Versuche beschränkten sich auf die Anwendung von glykocholsaurem Natron, das bei örtlicher Application die Bewegungen des Herzens verlangsamt; seine Einspritzung in das Blut der Säugethiere erzeugte starken Athmungskrampf mit nachfolgender Apnoë. Vergiftete Frösche zeigten noch immer einen hohen Grad von peripherer Empfindlichkeit, während das centrale Nervensystem durchgreifender litt; das Bewusstsein verlor sich, nachdem bisweilen Krämpfe vorausgegangen waren. — Denselben Einfluss auf das Blut schreibt Grollemund***) den Gallensäuren im Allgemeinen zu; dass die Cerebral-Symptome nicht bei jedem Icterus auftreten, meint er aut individuelle Verschiedenheiten, sowie auf die Quantität und Qualität der Gallenbestandtheile zurückführen zu können. — Auch Bamberger†) findet, dass die Analogie entschieden für eine ähnliche, durch veränderte Blutmischung bedingte Einwirkung auf das Gehirn spricht, wie wir sie als Ursache analoger, zum Theil identischer Erscheinungen bei der Urämie etc. annehmen müssen. Gestützt auf 3 eigene Fälle und auf die Fälle von Virchow, Henoch und Underwood spricht Binz††) die Gallenbestandtheile von jeder Schuld frei für jenen Icterus, an dem die Kinder zu Grunde gehen und der nach ihm immer die Folge von Obliteration der Gallengänge ist. Die Kinder sterben nicht in Folge des Icterus, sondern an der auf das Gehirn rückwirkenden Stauungshyperämie, für die kein anderer Grund vorliegt, als die Obliteration der Pfortader und der Leberarterie, welche beide Gefässe bekanntlich in der gemeinsamen Bindegewebshülle der Gallengänge verlaufen. Es würde zu weit führen aller verschiedenen Anschauungen Erwähnung zu thun, und will ich hier nur noch

*) Gaz. méd. 1858. Octbr. No. 40.

**) Beitr. zur Pathologie d. Icterus. Berlin 1866.

***) De l'action des acides biliaires sur l'organisme. Thèse de Strasb. 1869.

†) Chylop. System. S. 473.

††) Virch. Arch. Bd. 35. S. 360.

Frerichs*) anführen, den eine lange Reihe von Injectionsversuchen von der Unschädlichkeit der Gallenbestandtheile überzeugt hat, und der die Ursache der Cerebral-Symptome in der durch das Zerfallen der Drüsenzellen gesetzten vollständigen Aufhebung der Leberthätigkeit und in der alienirten Nierenreaction findet; dass also einerseits die Producte der zerfallenen Leberzellen in's Blut übergehen, und nach der Aufhebung der Leberfunction die für die Gallenbildung bestimmten Stoffe im Blute zurückbleiben, andrerseits der Harnstoff nach und nach aus dem Urine verschwindet und dafür im Blute auftritt. — Mit Rücksicht auf die in solchen Fällen häufig vorkommende Fettdegeneration der Nierenepithelien lässt sich diese Auffassung der cerebralen Symptome nicht direct von der Hand weisen, wiewohl man dagegen bedenken muss und als Einwand erheben kann, dass in vielen Fällen von fettiger Entartung der Nierenepithelien im Blute weder Harnstoff noch kohlensaures Ammoniak nachweisbar ist, und dass viele — wenn auch nicht alle — Fälle von Urämie in der neuen Traube'schen Theorie ihre Erklärung finden. Und eben weil wir — wie Frerichs selbst sagt — den Einfluss der Leber auf den Stoffumsatz noch nicht in seiner ganzen Ausdehnung kennen, dürfte es gewagt sein, den Grund von Symptomen, die bei Lebererkrankungen vorkommen, in einem anderen Organ zu suchen, mag sich auch immerhin die Fettdegeneration der Nierenepithelien mit der Leberaffection auf ein und demselben Boden entwickelt haben. — Der andere Grund von Frerichs muss zunächst in zwei getrennten Theilen aufgefasst und beurtheilt werden. Es muss berücksichtigt werden, dass uns das Schicksal der zerfallenen Leberzellen noch sehr wenig bekannt ist, und dass die vielfachen und nahen Beziehungen, in denen Leucin, Tyrosin etc. zur Stoffmetamorphose stehen, nicht hinreichen, um denselben irgend eine Betheiligung an den fraglichen Anomalien der Nerventhätigkeit zuschreiben zu können, und dass Leucin, Tyrosin etc. im Harn mit Bestimmtheit nur dann nachgewiesen werden kann, wenn die Leber einer durchgreifenden — schon makroskopisch auffälligen — Destruction anheim gefallen ist. — Nach alledem haben wir für jene — mit Cerebral-Symptomen einhergehenden — Icterusformen, bei denen die Leber, wenn auch in ihrer feinsten Textur verändert, nicht jenen Zerfall erlitten hat, demnach auch die beschuldigten Producte nicht liefern konnte, noch immer keine Erklärung. —

Der zweite Theil der Frerichs'schen Deutung, der sich auf jene

---

*) Klinik d. Leberkrankheiten. I. S. 240.

— für die Gallenbereitung bestimmten — Stoffe bezieht, die in Folge der gestörten Leberfunction im Blute zurückgehalten werden, scheint — meiner Auffassung nach von besonderer Wichtigkeit zu sein. — Durch meine — später mitzutheilenden — Injectionsversuche habe ich nämlich die Ueberzeugung gewonnen, dass es sich bei der „cholämischen Intoxication“ in der That um das Zurückhalten eines für die Gallenbereitung bestimmten Stoffes handelt, um einen Stoff jedoch, der in der Frerichs'schen Auseinandersetzung einen Widerspruch erkennen lässt. Frerichs kann nämlich den Gallenbestandtheilen, i. e. den Bestandtheilen der bereits gebildeten Galle, keinen toxischen Einfluss zuschreiben, hält es aber für wahrscheinlich, dass Stoffe, welche die Bestimmung haben, Gallenbestandtheile zu werden, wenn sie durch irgend einen pathologischen Zustand im Blute zurückgehalten werden, die betreffenden Symptome von Seite des Nervensystems veranlassen können. — In diesen beiden Sätzen liegt der Widerspruch, indem man übersehen hat, dass in der Galle Stoffe — oder doch ein Stoff enthalten ist, der als solcher auch schon im Blute circulirt, und der ohne weitere Veränderung beim Durchgang des Blutes durch die Leber in die Galle übergeht, ich meine das Cholesterin. Wenn man die hier erwähnten, und alle in der Literatur verzeichneten Injectionsversuche genauer überblickt, so fällt es einem bald in's Auge, dass alle diese Versuche eigentlich sehr einseitig vollführt wurden, da man immer wieder die Gallensäuren in Verdacht hatte, ohne sich weiterhin um den Einfluss zu kümmern, den eventuell die übrigen Gallenbestandtheile — wenn sie in anomaler Menge im Blute enthalten sind — auf den Organismus und speciell auf das Nervensystem ausüben könnten. — Diese Bevorzugung der Gallensäuren findet allerdings eine Entschuldigung in dem zerstörenden Einfluss, den dieselben auf die rothen Blutkörperchen ausüben, der einem für den nächsten Schritt eine — durch die Verminderung der rothen Blutkörperchen bedingte — Respirations-Insufficienz, und vielleicht auch irgend eine Art von Kohlensäurevergiftung nahe gelegt hatte. — Wenn wir also auch diese Entschuldigung gelten lassen, so erscheint uns darum der Standpunkt, auf welchen man sich bei jenen Versuchen gestellt hatte, nicht weniger falsch. — Man hat nämlich die Gallensäuren — also Stoffe, die nach ihrem Freiwerden aus der Leber bei der Verdauung noch eine für den gesammten Stoffumsatz wichtige physiologische Aufgabe zu verrichten haben — einer Einwirkung verdächtigt, die unter gewissen Umständen zu einer Art Blutvergiftung und deren Folgen führen kann; während man es mit Consequenz ver-

säumte, andere Bestandtheile der Galle, die, einmal in dieselbe gelangt, dem Organismus gegenüber keine weitere physiologische Verpflichtung mehr haben, also de facto als excrementielle Stoffe anzusehen sind, auch in Betracht zu ziehen.

Auf einen ganz neuen Standpunkt stellte sich Austin Flint jun., dessen interessante Arbeit*) mir leider nur in einem Auszuge**) zugänglich war. — Den althergebrachten Anschauungen gegenüber liess er den Einfluss des Icterus als solchen fast gänzlich fallen, und wählte als Ausgangspunkt die oben berührte Auffassung von Frerichs; er prüfte nicht die Einwirkung der in die Blutbahn gelangten Galle, sondern legte den cholämischen Symptomen eine gestörte Leberfunction zu Grunde, in Folge deren für die Gallenbereitung prädestinirte Stoffe im Blute zurückgehalten werden und durch ihre abnorme Menge die bekannten Erscheinungen hervorrufen. — Auf Grund seiner diesbezüglichen Versuche bezeichnet er das Cholesterin als jenen sündhaften Stoff, der grösstentheils, wenn auch nicht ausschliesslich, ein Product des Stoffwechsels im Nervensystem ist, in gewisser Menge im Blute vorkommt und der als excrementieller Stoff in die Galle übergeht. Nach Flint ist es also eine beachtenswerthe Function der Leber, das Blut von dem in ihm circulirenden Cholesterin zu reinigen; kommt die Leber — in Folge pathologischer Zustände — dieser ihrer Aufgabe nicht nach, so führt das im Blut zurückgehaltene Cholesterin jenen Zustand herbei, den wir als „cholämische Intoxication" zu bezeichnen gewohnt sind. — Schon einige Jahre vorher hatte G. Harley***) bei der Detaillirung seiner verschiedenen Icterusformen (Resorption, Absorption, Reabsorption, Suppression u. s. w.) den theoretischen Ausspruch gethan, das Biliverdin und Cholesterin sei für die Leber möglicherweise das, was für die Nieren der Harnstoff ist. — Durch die Flint'sche Arbeit wurde wenigstens ein Theil dieser Voraussetzung bestätigt, sowie durch dieselbe der Frerichs'schen Ansicht ein ziemlich breiter Boden geschaffen wurde. Die Arbeit von Flint wurde trotzdem kaum beachtet; denn, wird ihrer auch hie und da erwähnt, so sind mir doch nur zwei Arbeiten bekannt, die sich eingehend mit der Flint'schen Lehre befassen.

Tincelin†) hat die Versuche von Grollemund und Flint wiederholt. Er konnte durch Injection von Gallensäuren zu keinem

*) Experim. researches on a new excretory function of the liver.

**) Gaz. des hôpitaux. 1868. No. 52—58.

***) Jaundice, its pathology and treatment. London 1863.

†) Des principes biliaires. Thèse inaug. de Strasbourg 1869.

Resultate gelangen, während er die Flint'schen Angaben bestätigt fand und sich daher dieser Auffassung anschliesst. — Dieselben Versuche wiederholte Pagès*), der ausserdem der Flint'schen Voraussetzung eine experimentelle Stütze bieten wollte, indem er sich bemühte die Leberfunction künstlich aufzuheben, um die daraus folgende Veränderung im Stoffwechsel controlliren zu können. Er spritzte zu diesem Zwecke Hunden eine Lösung von schwefelsaurem Eisenoxydul in den Ductus choledochus. So lobenswerth auch die Absicht ist, die Pagès vor Augen hatte, muss doch das Mittel, dessen er sich in diesem Falle bediente, als ein sehr unpassendes bezeichnet werden. Es scheint mir wenigstens eine äusserst schwierige Aufgabe der experimentellen Pathologie zu sein, in irgend einem Organ einen bestimmten, für sich allein bestehenden pathologischen Process nach Willkür hervorzurufen. Stünde es leichter um diesen Punkt, so hätten wir schon manche Kenntnisse ausgebreitet, schon manche Einsicht erweitert und aufgeklärt. — Man kann wohl kaum einen in den Organismus eingebrachten fremden Körper (und ein solcher ist doch die genannte Lösung) mit der Mission betrauen, irgend einen speciellen pathologischen Process hervorzurufen; er wird sich eben als fremder Körper benehmen, es wird von der Umgebung die gewöhnliche Reaction gesetzt werden, es wird der Process, je nach Verschiedenheit des fremden Körpers, je nach dem Gewebe, in welchem er sich befindet, diesen oder jenen Ausgang nehmen, es werden vielleicht Complicationen hinzutreten, kurzum es wird sich vor unseren Augen ein Process abspielen, wie ihn eben, mit geringen Modificationen, jeder fremde Körper setzt, der uns daher nicht als Ausgangspunkt für weitere Folgerungen dienen darf, und Schlüsse, die — mit Bezug auf ein gewisses Organ und dessen Function — aus solchen Processen gezogen werden, verdienen kein Vertrauen. — Die von Pagès gebrauchte Methode ist somit als verfehlt zu betrachten, umsomehr, als er sich einer Verbindung bediente, die auf einzelne Gewebe möglicherweise einen ganz charakteristischen Einfluss ausübt. — Die Injection soll bis zu den Leberzellen vorgedrungen sein und die Leberfunction aufgehoben haben. Es ist wohl kaum anzunehmen, dass dies ohne histologische Veränderung erzielt wurde; welcher Art jedoch diese Veränderungen waren, erfahren wir von Pagès nicht; er sagt nur, dass die Leber ockergelb war. Nun von der Eisenoxydullösung wird eben Alles gelb. — Dass

*) De la cholésterine et son accumulation dans l'économie. Thèse inaug. de Strasbourg 1869.

die Leber wirklich functionsunfähig geworden war, schliesst Pagès aus der Beschaffenheit des Blutes; die von Professor Ritter vorgenommene Analyse desselben ergab 3,96 Gramm Cholesterin pro mille, während bei einem gesunden Hunde nur 0,9280 Gramm gefunden wurden. — Nachdem durch diesen Befund Flint's und Caster's Angabe festgestellt war, dass es nämlich die Aufgabe der Leber ist, das Blut von Cholesterin zu befreien, und dass dieses letztere bei gestörter oder aufgehobener Leberfunction sich im Blute anhäuft, schritt Pagès zur experimentellen Beantwortung der zweiten Frage: ob nämlich die Anhäufung des Cholesterins im Stande ist, von Seite des Nervensystems jene Symptomengruppe hervorzurufen, die manche Formen von Icterus begleiten. — Alle in dieser Richtung angestellten Versuche ergaben einen negativen Erfolg; Pagès spritzte Hunden innerhalb 16 Tagen bis zu 2,57 Gramm Cholesterin ein, ohne die geringsten Allgemeinerscheinungen zu bekommen. — Dieser Theil der Flint'schen Lehre wurde also von Pagès nicht bestätigt; trotz alledem ist er selbst der Meinung, dass das Cholesterin für die Physiologie sowohl als für die Pathologie der Leberfunction von gewichtiger Bedeutung sei, und theilt uns einen, auf der Klinik von Feltz beobachteten Fall von Icterus gravis mit. In der Schleimhaut des Intestinaltractes fand man kleine hämorrhagische Herde, in denen Cholesterin-Krystalle deutlich nachweisbar waren. Dr. Hepp untersuchte das Blut und fand auf 1000 Theile 1,85 Cholesterin. Pagès führt sogar die zahlreichen Hämorrhagien dieses Falles auf Fett- und Cholesterinembolien zurück.

Angeregt durch das Auseinandergehende der hier mitgetheilten Versuche und Meinungen, sowie durch einige diesbezügliche interessante Fälle, welche in letzter Zeit auf der Klinik des Hofrathes Prof. v. Bamberger zur Beobachtung kamen, habe ich diese Arbeit unternommen. Ich entschloss mich, die Versuche theils direct zu wiederholen, theils dieselben in modificirter Weise zu machen, um vielleicht doch zu einem Resultate zu gelangen, das sich in der Pathologie der schweren Icterusformen und der gestörten Leberfunction verwerthen liesse.

Ich legte mir zunächst die Frage vor: Wodurch sind jene Cerebralsymptome bedingt, welche das klinische Bild der „cholämischen Intoxication“ bilden? Ich sah jedoch nur zu bald ein, dass die Frage in dieser Fassung kaum zu beantworten sei, da der Begriff der cholämischen Intoxication ein zu laxer ist, und die Anschauungen selbst auf dem histologischen Gebiete solcher Affectionen weit auseinandergehen. Ich musste natürlich vor Allem den Standpunkt von

Horaczek*) vermeiden, der alle galligen Dyskrasien (früher: Eisenmann's Cholosen) auf Grundlage der gelben Leberatrophie zu Stande kommen lässt. — Dieser Standpunkt würde einem die Arbeit und Deutung allerdings sehr erleichtern, da man Grund genug hätte, einen grossen Theil der gesammten Symptomengruppe auf jene Rückwirkung zurückzuführen, die der Organismus von Seite dieser rapid verlaufenden Leberaffection nothwendigerweise erleiden muss; man hätte sich aber dadurch für jene Fälle noch immer keine Erklärung geschaffen, welche weder durch acute Leberatrophie, noch durch eine andere zu cholämischen Symptomen führende Leberkrankheit, noch auch durch irgend eine andere bekannte allgemeine oder Localkrankheit erklärt werden können, in welchen man gezwungen und berechtigt ist die Diagnose auf Icterus typhoides zu stellen, (Ictère grave der Franzosen, fatal jaundice der Engländer). — Es mussten demnach diese letzten Icterusformen, welche Wunderlich**) zu den acuten therioden Constitutionskrankheiten rechnet, unabweisbar mit in Betracht kommen.

Durch dieses Raisonnement, sowie durch den Umstand, dass im Blute Gelbsüchtiger weder von Gorup-Besanez***) noch von Scherer†) Gallensäuren aufgefunden werden konnten, hat der Icterus nach meiner Ansicht jene Bedeutung verloren, welche ihm für die cholämische Intoxication seit langer Zeit zugetheilt wurde, — es musste vielmehr jenem Einflusse, den die alterirte Leberfunction auf das Blut möglicherweise ausüben könnte, eine gleich grosse Aufmerksamkeit zugewendet werden.

Bevor ich zu den verschiedenen Injectionsversuchen schritt, hielt ich es für angezeigt, aus eigener Anschauung jene Veränderungen kennen zu lernen, welche die Blutkörperchen unter der Einwirkung der Galle und ihrer Bestandtheile erfahren. — Ich will daher einige der einschlägigen Versuche mittheilen.

1. Versuch. Es wurden gleiche Theile filtrirter Galle und Blut gemischt; nach einer halben Stunde war das Gemenge zwar etwas klarer geworden, eine bedeutende Abnahme der rothen Blutkörperchen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Nach $1^{1}/_{2}$ Stunden war die Flüssigkeit fast ganz durchsichtig; die Zahl der rothen Blutkörperchen hat bedeutend abgenommen.

---

*) Die gallige Dyskrasie. Wien 1843.

**) Die klin. Differenzen und die Bedeutung des rapid verlaufenden primär perniciösen Icterus. Arch. d. Heilkunde 1860. Heft 3.

***) Arch. f. phys. Heilkde. S. S. 530.

†) Ann. d. Chemie u. Physiologie. 53. Bd. S. 378.

Nach $2^1/_2$ Stunden sind in der ganz klaren Flüssigkeit nur noch hie und da einzelne rothe Blutkörperchen aufzufinden.

2. Versuch. Es wurden zwei Theile filtrirter Galle mit einem Theil Blut gemengt. Nach einer Stunde enthielt die ziemlich durchsichtige Flüssigkeit auffallend wenig Blutkörperchen.

Nach 2 Stunden hat die Zahl der Blutkörperchen noch mehr abgenommen.

Nach 3 Stunden war in der vollkommen klaren Mischung kein einziges Blutkörperchen mehr zu entdecken.

3. Versuch. Wasser und Blut wurden zu gleichen Theilen innig gemischt. Die Mischung wurde von Viertelstunde zu Viertelstunde untersucht.

Nach einer halben Stunde die Flüssigkeit schon sehr klar und nur noch wenige Blutkörperchen enthaltend.

Nach einer Stunde konnte ich in dem vollkommen durchsichtigen Gemisch kein Blutkörperchen mehr auffinden. —

Aus diesen drei Versuchen geht hervor, dass die Galle sowie das Wasser die Fähigkeit haben, die rothen Blutkörperchen aufzulösen; dass jedoch das Wasser diese Fähigkeit in höherem Grade besitzt. — Ob man aus diesen Versuchen mit Henle*) den Schluss ziehen dürfe, dass die Blutkörperchen in der Galle nur durch deren Wassergehalt aufgelöst werden, möchte ich bei dem Umstande, dass die Galle eine ziemlich concentrirte Lösung ist (7—17 % feste Bestandtheile) schon von Vorherein sehr bedenklich finden, wäre ich nicht durch die späteren Versuche von der Haltlosigkeit dieser Annahme überzeugt worden.

Um den in dem letzten Versuch zum Ausdruck gekommenen Einfluss des Wassers zu umgehen, habe ich in nachstehenden Versuchen beiläufig die Methode von Dusch befolgt und das glykocholsaure Natron trocken angewendet.

4. Versuch. Auf einen Objectträger wurde eine minimale Menge fein pulverisirten glykocholsauren Natrons gestreut, und ein grosser Tropfen frischen Blutes dazu gethan.

Unter dem Mikroskop sah man mehrere ganz lichte Scheiben, die immer grösser werdend ihre regelmässige Gestalt immer mehr einbüssten, bis endlich — nachdem die lichten Flecke confluirten — das ganze Gesichtsfeld licht und glänzend war. Blutkörperchen konnten nicht aufgefunden werden. Der Versuch — der in kaum 15 Minuten beendet war — wurde öfters mit ganz gleichem Erfolg wiederholt. Immer traten an jenen Stellen, wo die Körnchen des glykocholsauren Natrons lagen, die lichten Scheiben auf, welche sich in dem Verhältnisse, als die ersten Blutkörperchen aufgelöst wurden, immer vergrösserten, und endlich — als sämmtliche Blutkörperchen bereits aufgelöst waren — das ganze Gesichtsfeld gleichmässig hell erscheinen liessen.

5. Versuch. In einem Probeglas wurde zu frischem defibrinirten Hundeblut ein Stückchen glykocholsauren Natrons gebracht. Nach 5 Minuten war in der ziemlich klaren Flüssigkeit eine bedeutende Abnahme der rothen Blutkörperchen zu constatiren. Nach 15 Minuten

*) Rat. Pathologie II. S. 198.

war die Flüssigkeit ganz klar und durchsichtig; rothe Blutkörperchen konnten nur mehr hie und da vereinzelt aufgefunden werden.

6. Versuch. Das im 4. Versuch angegebene Verfahren wurde mit taurocholsaurem Natron angewendet; das Präparat wurde alsogleich unter Mikroskop gebracht; man hatte einen ziemlich grossen, lichten Fleck von unregelmässiger zackiger Gestalt vor sich, welcher sich rapid vergrösserte, in 8 Minuten waren sämmtliche rothe Blutkörperchen zerstört.

7. Versuch. Brachte man in ein Probeglas eine grössere Menge frischen defibrinirten Hundeblutes mit taurocholsaurem Natron zusammen, so begann die Flüssigkeit alsbald sich zu klären, war in 10 Minuten vollkommen durchsichtig und enthielt kein einziges Blutkörperchen mehr.

In diesen Versuchen tritt die grosse Aehnlichkeit in der Wirkung des glykochol- und taurocholsauren Natrons zur Genüge hervor. — Man ersieht aus denselben zugleich, dass die Wirkung des taurocholsauren Natrons von grösserer Intensität ist, als jene des glykocholsauren Natrons.

8. Versuch. Er wurde mit cholsaurem Natron gemacht. — Zu frischem defibrinirten Hundeblut wurde etwas cholsaures Natron hinzugesetzt; nach 15 Minuten war die Flüssigkeit kaum etwas geklärt, obschon die rothen Blutkörperchen entschieden vermindert waren. — Nach 30 Minuten haben die Blutkörperchen in der ziemlich lichten Flüssigkeit an Zahl noch mehr abgenommen. Nach einer Stunde waren in dem fast durchsichtigen Gemisch nur noch hie und da einzelne Blutkörperchen aufzufinden.

9. Versuch. Er lehrte uns die Unschädlichkeit des Taurins kennen. Frisches defibrinirtes Hundeblut wurde in einem Probeglas. mit Taurin gemischt. — In der nach einer Stunde genommenen Probe konnte keine Veränderung an der Zahl und Gestalt der Blutkörperchen wahrgenommen werden. Nach 3 Stunden die Flüssigkeit und die Blutkörperchen unverändert, ebenso nach 6 und nach 8 Stunden. — Der Versuch wurde mehrmals und immer mit demselben negativen Resultat wiederholt.

10. Versuch. Dusch vermischte Ochsengalle mit Menschenblut. Um dies zu vermeiden, bereitete ich mir ein alkoholisches Extract aus Hundegalle und vermengte dasselbe mit Hundeblut. Nach einer Stunde war die Flüssigkeit genügend hell, und die Blutkörperchen hatten entschieden abgenommen. — Nach 2 Stunden waren die Blutkörperchen in der fast ganz klaren Flüssigkeit nur noch sehr sparsam vertreten, bis sie endlich nach 2³/₄ Stunden aus derselben gänzlich verschwunden waren.

Das Ergebniss dieser 10 Versuche ist: dass Galle, glykocholsaures, taurocholsaures und cholsaures Natron, sowie das alkoholische Extract in höherem oder minderem Grade die Fähigkeit besitzen, die rothen Blutkörperchen aufzulösen; während dem Taurin diese Fähigkeit nicht zukommt.

Ich gestehe offen, dass ich nach diesen Versuchen mit einiger

Hoffnung an die Injectionsversuche ging, umsomehr, da man in verschiedenen Sectionsprotocollen solcher Injectionsversuche dünnflüssiges, schwer gerinnendes Blut verzeichnet findet, und ich mich verleiten liess, diesen Befund mit der Wirkung der oben erprobten Stoffe in irgend einen Zusammenhang zu bringen.

Ich musste mir nun das Bild der cholämischen Anfälle contouriren, ich musste wissen, welche Symptome in die Erscheinung treten müssen, um einen cholämischen Anfall auszumachen. — Es war schwierig, sich in dieser Richtung zu orientiren, da man ihrem Wesen nach verschiedene Bilder, welche nur in nebensächlichen Punkten übereinstimmen, unter einen Hut gebracht hat.

Wie oben erwähnt, sucht Frerichs einen Theil der cholämischen Anfälle auf die gleichzeitig bestehende Nierenaffection zurückzuleiten und die Anfälle als urämische hinzustellen. Da jedoch in einem grossen Theil der Fälle, die mit cholämischen Anfällen einhergehen, keine Erkrankung der Nieren nachweisbar ist, welche befähigt wäre, urämische Anfälle zu bedingen, so ist diese Auffassung ohnedem sehr wenig befriedigend. — Der weit wichtigere Grund jedoch, der gegen diese Erklärung spricht, ist: dass die urämischen Anfälle von cholämischen Anfällen gänzlich verschieden sind. Dem urämischen Anfalle gehen fast constant Kopfschmerzen von verschiedener Intensität, oft häufig wiederkehrendes Erbrechen voran; bisweilen tritt plötzlich Blindheit ein, ohne nachweisbare Affection der Retina. Der Anfall selbst charakterisirt sich durch tonische und klonische Krämpfe, welche sich in nichts von epileptischen unterscheiden. Nur selten beobachtet man ausschliesslich einen komatösen Zustand. Die meisten dieser Ercheinungen vermissen wir bei solchen Kranken, die an sogenannten cholämischen Anfällen zu Grunde gehen. Ein ausgesprochenes Prodromalstadium ist schwer zu begrenzen, nie ist plötzlich eintretende Blindheit beobachtet worden und auch nie convulsivische Anfälle mit dem exquisit epileptischen Charakter.

Diese Einwände sind namentlich von Traube*) erhoben worden. Nach ihm stellt uns der cholämische Anfall, so zu sagen, ein psychiatrisches Bild dar. Der Kranke soll tobsüchtig werden, und nachdem ein oder mehrere Tobsuchtparoxysmen stattgefunden haben, tritt Koma, und während des Koma, das eine längere Dauer haben kann, der Tod ein. — Dieses Bild lehnt sich offenbar an manche Fälle dieser Art, denn es ist nicht zu leugnen, dass Anfälle mit tobsüchtigem Charakter oft den Beginn der cholämischen Intoxication

*) Ges. Beiträge II. Bd. S. 820.

anzeigen; so in unserem jüngst beobachteten Fall von acuter Leberatrophie; ein solcher Beginn der Affection ist aber eben nur in manchen Fällen beobachtet worden, und darum scheint uns die Grenze zu enge gezogen, wenn man den Ausdruck „cholämische Intoxication“ nur auf jene Fälle angewendet wissen will, welche mit einem Tobsuchtsparoxysmus einsetzen. Ich glaube, man sollte sich das Bild des cholämischen Anfalls aus den Details vieler solcher genau beobachteten Fälle construiren, und habe deshalb meinen an einen cholämischen Anfall zu stellenden Forderungen die lehrreiche Arbeit von Lebert*) zu Grunde gelegt. Selbe umfasst 72 Fälle, aus welchen hervorgeht, dass sich die Periode der gestörten Innervation entweder unter der Form eines typhösen Collapsus oder unter Excitations- und Depressions-Erscheinungen zeigt. Tobsüchtige Anfälle und furibunde Delirien kamen in 72 Fällen nur 12 mal vor, während Depression mit nachfolgendem Koma in 47 Fällen beobachtet wurde; ohne Depression und Koma verlief kein einziger Fall.

Die nun folgenden Injectionsversuche waren bestimmt, die Reihe der bisher angestellten Injectionsversuche zu ergänzen, ich wollte mit denselben jenem gerechten Vorwurfe begegnen, den Bamberger**) gegen alle diese Versuche erhebt, der bei denselben zu bedenken giebt, „dass eine einmalige oder auch ein paar Male wiederholte Injection mässiger Gallenmengen, deren sich der Organismus ohne Zweifel sehr leicht zu entledigen im Stande ist, nicht dieselben Verhältnisse darstellt, wie sie sich da finden, wo bei monatlanger Unterbrechung der Gallenabfuhr fast die sämmtliche in der Leber secernirte Galle wieder in das Blut zurückkehrt, und es scheint ihm gewagt, zu schliessen, dass, weil eine halbe Unze Galle keine Störungen hervorruft, auch die 20- oder 100fache Menge, wenn sie allmälig in's Blut aufgenommen wird, als unschädlich zu betrachten sei.“ —

11. Versuch. Einem mittelgrossen Rattler wurden 4 C.-C. einer 10 % Lösung von glykocholsaurem Natron in die linke Vena cruralis injicirt.

1. Tag. Unmittelbar nach der Injection ist das Thier etwas unruhig, sonst keine Veränderung. — Nach 3 Stunden wird das gereichte Futter und Wasser angenommen. 9 Stunden nach der Injection wurden 470 C.-C. Harn gelassen. Derselbe war dunkelgelb, schwach sauer, von 1017 spec. Gewicht. — Auf Zusatz von Schwefelsäure wurde er dunkler; Zusatz von Zuckerlösung brachte keine Veränderung der Farbe

*) Virch. Arch. Bd. VII. S. 343.
**) Krankheiten d. chylop. Systems. S. 474.

hervor. — 11 Stunden nach der Injection ist das Thier ruhig; Faeces von normalem Aussehen.

2. Tag. 4 C.-C. obiger Lösung wurden in die rechte Cruralis injicirt; worauf das Thier abermals etwas Unruhe, aber sonst nichts Abnormes zeigt. $1^1/_2$ Stunden nach der Injection wurden 330 C.-C. dunkelgelber Harn entleert; derselbe war schwach sauer; Gallensäuren konnten keine nachgewiesen werden. Das 5 Stunden nach der Injection gereichte Futter und Wasser wird angenommen; das Thier ist bereits ruhig; 8 Stunden nach der Injection wurden 570 C.-C. Harn entleert; derselbe war dunkelgelb, etwas trübe, sauer, von 1023 spec. Gewicht, enthielt keine Gallensäuren und keine Gallenfarbestoffe.

3. Tag: Injection von 4 C.-C. in die linke Cruralis. Bald nach beendeter Injection liess das Thier 250 C.-C. dunkelgelben, schwach sauer reagirenden Harnes von 1032 spec. Gewicht. Gallensäuren konnten nicht nachgewiesen werden; Salpetersäure brachte an der Grenzschicht einen rothen Ring hervor. Das Thier ist ruhig, nimmt Futter und Getränk an. 10 Stunden nach der Injection wurden 320 C.-C. Harn gelassen, ohne Gallensäuren, ohne Gallenfarbstoffe.

4. Tag: In die rechte Cruralis wurden 4 C.-C. der Lösung injicirt. Das Thier wurde kaum unruhig, nahm Nahrung und Wasser zu sich, und entleerte im Laufe des Tages 470 C.-C. sehr dunkelgelben, sauer reagirenden Harnes von 1023 spec. Gew.; derselbe enthielt keine Gallensäuren; durch die Huppert'sche Probe wurden Gallenfarbestoffe in geringer Menge nachgewiesem. Faeces von normalem Aussehen.

5. Tag: 4 C.-C. in die linke Cruralis injicirt. Das Thier bleibt den ganzen Tag über munter, nimmt Futter an; lässt $3^1/_2$ Stunden nach der Injection 300 C.-C. dunkelgelben, sauer reagirenden Harnes, von 1020 spec. Gew.; derselbe enthält keine Gallensäuren; die Huppert'sche Probe wies aber Gallenfarbstoffe nach. Die diarrhoischen Faeces sind von normaler Farbe.

6. Tag: In die rechte Cruralis wurden abermals 4 C.-C. injicirt. — Gleich nach der Injection fing das Thier an zu zittern, gewann jedoch nach einer halben Stunde seine frühere Ruhe wieder. Bis 8 Stunden nach der Injection waren 420 C.-C. dunkelgelben, schwach sauer reagirenden Harnes gesammelt; derselbe war von 1017 spec. Gew., enthielt keine Gallensäuren; Gallenfarbstoffe in geringer Menge. — Faeces sehr diarrhoisch.

7. Tag: Injection von 4 C.-C. der obigen Lösung in die linke Cruralis; das Thier bleibt munter, nimmt das Futter, besonders aber das Wasser gern an. 3 Stunden nach der Injection wurden 280 C.-C. Harn gelassen. Derselbe war von dunkler Farbe, 1018 spec. Gewicht, reagirte sauer, enthielt Gallenfarbstoff, keine Gallensäuren. — Faeces sehr diarrhoisch.

8. Tag: In die rechte Cruralis wurden 4 C.-C. injicirt. Das Thier frisst die vorgelegte Nahrung und bleibt den Tag über munter. 7 Stunden nach der Injection wurden 340 C.-C. dunkelgelben, schwach sauer reagirenden Harnes von 1017 spec. Gew. gelassen. Derselbe enthielt keine Gallensäuren und gab nur schwache Huppert'sche Reaction. Faeces diarrhoisch, von normaler Färbung.

9. Tag: In die linke Brachialis wurden abermals 4 C.-C. injicirt. Das Thier blieb unverändert munter. 6 Stunden nach der Injection betrug die Harnmenge 270 C.-C. Der Harn war etwas lichter, neutral, von 1018 spec. Gewicht enthielt keine Gallensäuren; Gallenfarbstoffe konnten nicht nachgewiesen werden. Die normal gefärbten Faeces sehr diarrhoisch.

10. Tag: Wurde keine Injection gemacht. Das Thier ist munter; nimmt die Nahrung und Wasser mit Gier an. Um 11 Uhr Vormittags wurden 200 C.-C. dunkelgelben, schwach sauer reagirenden Harnes von 1022 spec. Gew. gelassen; derselbe enthält keine Gallensäuren und keine Gallenfarbstoffe. Faeces diarrhoisch.

11. Tag: Injection von 4 C.-C. in die rechte Brachialis. — Das Thier schien etwas abgeschlagen und traurig. Die vorgesetzte Kost wird nicht ganz verzehrt. 3 Stunden nach der Injection wurden 210 C.-C. dunkelgelben Harns entleert. Derselbe war von schwach saurer Reaction, von 1022 spec. Gewicht und enthielt Spuren von Eiweiss. Gallensäuren und Gallenfarbstoffe konnten nicht nachgewiesen werden. Faeces braun, diarrhoisch.

12. Tag: In die linke Brachialis wurden 4 C.-C. injicirt. Das Thier ist wieder vollkommen munter und reagirt auch auf die Operation nicht. Die gereichte Nahrung wird angenommen; Durst scheint etwas vermehrt; 4$^1/_2$ Stunden nach der Operation wurden 300 C.-C. dunkelgelben, sauer reagirenden Harnes von 1016 spec. Gew. entleert. Derselbe enthält keine Gallensäuren und Gallenfarbstoffe; Spuren von Eiweiss sind nachweisbar. Die normal gefärbten Faeces sind etwas consistenter.

13. Tag: 4 C.-C. wurden in die rechte Brachialis injicirt. Das Thier bleibt unverändert. Die 2 Stunden nach der Injection gelassene Urinmenge betrug 510 C.-C. Der Harn war etwas lichter als in den vorhergehenden Tagen, trübe, von schwach saurer Reaction, von 1015 spec. Gew.; enthielt Spuren von Eiweiss, jedoch keine Gallensäuren und keine Gallenfarbstoffe. Faeces ziemlich consistent.

14. Tag: In die linke Brachialis wurden 4 C.-C. injicirt. Das Thier reagirt nicht im Mindesten und benimmt sich ganz unverändert. 5$^1/_2$ Stunde nach der Injection wurden 420 C.-C. dunkelgelben, neutralen Harnes entleert; derselbe hatte ein spec. Gewicht von 1016, enthielt Spuren von Eiweiss; keine Gallensäuren und keine Gallenfarbstoffe. Faeces von normaler Farbe und Consistenz. —

12. Versuch: wurde mit einer 20 % Lösung von glykocholsaurem Natron ausgeführt.

1. Tag: wurden einem grossen Rattler in die linke Cruralis 4 C.-C. obiger Lösung injicirt. Nach der Injection zitterte das Thier an allen Gliedern nnd konnte nur mühsam zum Stehen gezwungen werden. — Das Zittern war nach 2$^1/_2$ Stunde vollkommen gewichen. Das Thier frisst die gereichte Kost. 4 Stunden nach der Injection wurden 260 C.-C. gelben, klaren, neutral reagirenden Harnes von 1024 spec. Gew. entleert. Derselbe enthielt keine Gallenfarbstoffe. Die Pettenkofer'sche Probe ergiebt negatives Resultat. — 9$^1/_2$ Stunden nach der Injection werden abermals 300 C.-C. Urin gelassen, in dem weder Gallenfarbstoffe noch Gallensäuren nachgewiesen werden konnten. —

2. Tag: Die Injection von 4 C.-C. geschah in die rechte Cruralis. — Es stellte sich wieder das Zittern ein, welches jedoch etwa nach 1¼ Stunde verschwunden war. Das Thier blieb den ganzen Tag über ruhig; 1 Stunde nach der Injection liess es 410 C.-C. safrangelben, schwach sauer reagirenden, klaren Harnes von 1020 spec. Gewicht. Die Huppert'sche Probe wies Gallenfarbstoffe nach, während Gallensäuren nicht aufgefunden werden konnten.

3. Tag: In die linke Cruralis wurden 4 C.-C. injicirt, worauf das Thier gar nicht reagirt und die vorgesetzte Nahrung verzehrt. Die 1½ Stunden nach der Injection gelassene Harnmenge betrug 320 C.-C. Der Harn ist schwach sauer, dunkelgelb, von 1020 spec. Gew., enthält Gallenfarbstoffe, aber keine Gallensäuren. Die normal gefärbten Faeces von diarrhoischem Ansehen.

4. Tag: 4 C.-C. wurden in die rechte Cruralis injicirt. Das Thier bleibt munter, nimmt die gereichte Kost mit Gier an; lässt 7 Stunden nach der Injection 450 C.-C. dunkelgelben, schwach sauer reagirenden Harnes von 1018 spec. Gew., derselbe enthält keine Gallensäuren, gibt sehr schöne Gallenfarbstoff-Reaction. Faeces von normaler Farbe, diarrhoisch.

5. Tag: 4 C.-C. wurden in die rechte Brachialis injicirt. Im Benehmen des Thieres ist keine Veränderung wahrzunehmen. 2 Stunden nach der Operation wurden 380 C.-C. dunkelgelben, schwach sauer reagirenden Harns von 1020 spec. Gew. gelassen. Pettenkofer'sche Probe ergiebt negatives Resultat; Gallenfarbstoffe sind nachzuweisen. Kost und Wasser werden angenommen. Die braunen Faeces sind diarrhoisch.

6. Tag: Nachdem das Thier früher die vorgesetzte Nahrung verzehrt hatte, wurden ihm 4 C.-C. in die linke Brachialis injicirt. Das Thier verbleibt munter, lässt 1¼ Stunde nach der Injection 160 C.-C. ziemlich dunklen, sauer reagirenden Harns von 1020 spec. Gewicht. Derselbe enthält Gallenfarbstoffe, Gallensäuren können jedoch nicht nachgewiesen werden. Die normal gefärbten Faeces diarrhoisch.

7. Tag: In die rechte Brachialis werden 4 C.-C. injicirt. — Das Thier benimmt sich unverändert, nimmt die gereichte Kost gierig an. Die 5 Stunden nach der Injection gelassene Harnmenge betrug 430 C.-C. Der Harn ist dunkel, reagirt schwach sauer, hat ein spec. Gew. von 1017; enthält Gallenfarbstoffe, keine Gallensäuren. Die Faeces sind diarrhoisch.

8. Tag: Injection von 4 C.-C. in die linke Brachialis. Das Thier bleibt munter, verzehrt die vorgesetzte Nahrung, lässt 3½ Stunden nach der Injection 450 C.-C. Harns von dunkler Farbe und von 1018 spec. Gewicht. Derselbe reagirt schwach sauer, enthält Gallenfarbstoffe, keine Gallensäuren. Faeces diarrhoisch.

9. Tag: Injection von 4 C.-C. in die rechte Brachialis. Nahrung und Wasser werden genommen. — ½ Stunde nach der Injection werden 200 C.-C. dunklen, sauer reagirenden Harns von 1017 spec. Gew. gelassen. Derselbe enthält Gallenfarbstoffe, keine Gallensäuren. — Das Thier ist unverändert munter. Faeces weniger diarrhoisch.

10. Tag: In die linke Brachialis wurden 4 C.-C. injicirt. Im

Benehmen des Thieres keine Veränderung. — Die 5 Stunden nach der Injection gelassene Harnmenge betrug 380 C.-C. Der Harn ist dunkel, reagirt sauer, hat ein spec. Gew. von 1017, enthält Gallenfarbstoffe. — Bei der Pettenkofer'schen Probe nahm die weinrothe Farbe auf Zusatz von Zuckerlösung eine so zweifelhafte Nuance an, dass das Resultat der Probe als unentschieden betrachtet werden muss.

11. Tag: Injection von 4 C.-C. geschah in die rechte Cruralis. Thier munter, unverändert. 1 Stunde nach der Operation werden 270 C.-C. dunklen, sauer reagirenden Harns, von 1014 spec. Gew., gelassen. Derselbe enthält Gallenfarbstoffe, entschieden keine Gallensäuren. — Faeces normal.

12. Tag: 4 C.-C. wurden in die linke Cruralis injicirt. Kost und Wasser werden gierig angenommen. 4½ Stunden nach der Injection werden 330 C.-C. dunklen, neutral reagirenden Harns, von 1018 spec. Gew., gelassen. Derselbe enthält Gallenfarbstoffe, keine Gallensäuren.

13. Tag: In die rechte Cruralis werden 4 C.-C. injicirt. 2 Stunden nach der Injection werden 300 C.-C. dunkeln, sauer reagirenden Harns, von 1021 spec. Gew., gelassen. Derselbe enthält Gallenfarbstoffe in grosser Menge, keine Gallensäuren. Faeces normal.

14. Tag: In die linke Cruralis werden 4 C.-C. injicirt. Das Thier bleibt unverändert munter; lässt 6 Stunden nach der Operation 270 C.-C. dunklen, schwach sauer reagirenden Harns von 1017 spec. Gewicht. Derselbe enthält Gallenfarbstoffe, keine Gallensäuren. —

13. Versuch: wurde mit präparirter (von Schleim- und Farbstoffen befreiter) Galle gemacht.

Einem grossen Rattler wurden 8 C.-C. der präparirten Galle in die linke Cruralis injicirt. — Das Thier ist munter und unverändert. — Harn 290 C.-C., neutral, von quittgelber Farbe, von 1019 spec. Gew., enthält keine Gallenfarbstoffe. Gereichte Nahrung wird angenommen.

2. Tag: 8 C.-C. der präparirten Galle werden in die rechte Cruralis injicirt. 1½ Stunden nach der Injection stellt sich mässiges Erbrechen ein, das sich nach ¾ Stunden wiederholt. Das Thier ist etwas abgeschlagen. Vorgesetzte Kost wird nur theilweise verzehrt. Die 4 Stunden nach der Injection entleerte Harnmenge betrug 315 C.-C. Derselbe war neutral, von lichtgelber Farbe, von 1017 spec.Gew., enthielt keine Gallenfarbstoffe.

6 Stunden nach der zweiten Injection wurden abermals 8 C.-C. der präparirten Galle in die linke Cruralis injicirt; das Thier ist ruhig, etwas abgeschlagen, kein Erbrechen.

3. Tag: 8 C.-C. der präparirten Galle werden in die rechte Cruralis injicirt. Unmittelbar nach der Injection stellt sich Erbrechen ein, dass sich im Laufe von 7 Stunden viermal wiederholt. — Die nach jedem Erbrechen wiederholt vorgesetzte Nahrung wird theilweise verzehrt. 180 C.-C. lichtgelben, schwach sauer reagirenden Harns enthalten keine Gallenfarbstoffe.

4. Tag: 8 C.-C. der präparirten Galle werden in die linke Cruralis injicirt. nachdem das Thier zuvor die gereichte Kost mit Gier verzehrt hatte. 1 Stunde nach der Injection traten Würgbewegungen ein, denen

ein ausgiebiges Erbrechen folgt. Danach das Thier den ganzen Tag über munter. — 4 Stunden nach der Injection betrug die gelassene Harnmenge 360 C.-C. Derselbe war dunkelgelb, von schwach saurer Reaction, von 1020 spec. Gewicht, ohne Gallenfarbstoffe.

5. Tag: In die rechte Brachialis werden 8 C.-C. der präparirten Galle injicirt. 2 Stunden nach der Operation wird die vorgesetzte Kost vollständig verzehrt. — Nach 2 1/2 Stunden werden 260 C.-C. dunkelgelben, neutral reagirenden Harns von 1017 spec. Gew. entleert. Derselbe enthält keine Gallenfarbstoffe. — Erbrechen stellte sich nicht ein.

6. Tag: Injection von 8 C.-C. der präparirten Galle in die linke Brachialis. — Das Thier ist munter, frisst die gereichte Nahrung, lässt 4 1/2 Stunde nach der Injection 280 C.-C. gelben, klaren Harns; derselbe reagirt neutral, hat ein spec. Gew. von 1016; enthält keine Gallenfarbstoffe. Kein Erbrechen.

7. Tag: Injection von 8 C.-C. der präparirten Galle in die rechte Brachialis. — Kurz nach derselben zweimaliges Erbrechen. Danach ist das Thier wieder ziemlich munter, nimmt die gereichte Kost an; Durst scheint etwas vermehrt. 3 1/2 Stunden nach der Injection werden 320 C.-C. gelben, neutral reagirenden Harns von 1017 spec. Gew. entleert. Derselbe enthält keine Gallenfarbstoffe.

8. Tag: 8 C.-C. der präparirten Galle werden in die linke Brachialis injicirt. Die unmittelbar nach der Injection gereichte Kost wird angenommen. Das Verhalten des Thieres unverändert. 450 C.-C. Harn sind dunkelgelb, neutral, von 1020 spec. Gewicht, ohne Gallenfarbstoffe.

14. Versuch:

1. Tag: Einem grossen Rattler werden 8 C.-C. der präparirten Galle in die rechte Cruralis injicirt. Kurz nach der Injection heftiges Erbrechen, das sich zweimal wiederholte. Das Thier ist etwas matt, ruhig. Die vorgesetzte Nahrung wird nur theilweise verzehrt. Durst vermehrt. — 2 Stunden nach der Injection werden 170 C.-C. gelben, klaren Harns von schwach saurer Reaction, von 1024 spec. Gew. entleert. Gallenfarbstoffe können in demselben nicht nachgewiesen werden.

2. Tag: 8 C.-C. der präparirten Galle werden in die linke Cruralis injicirt. Das Thier ist ziemlich munter, nimmt die vorgesetzte Nahrung an, hat vermehrten Durst. Erbrechen trat keines ein. 5 1/4 Stunden nach der Injection betrug die Harnmenge 340 C.-C. Derselbe war schwach sauer von 1020 spec. Gewicht. Huppert'sche Probe weist deutlich Gallenfarbstoffe nach. Kein Erbrechen.

3. Tag: Nachdem das Thier zuvor die Kost verzehrt hatte, wurden ihm in die rechte Cruralis 8 C.-C. der präparirten Galle injicirt. Das Thier erbricht nicht, und verbleibt den ganzen Tag über munter. 2 Stunden nach der Injection werden 300 C.-C. schwach sauer reagirenden Harns von 1020 spec. Gew. entleert. Derselbe enthält Gallenfarbstoffe.

4. Tag: 8 C.-C. der präparirten Galle werden in die linke Cruralis injicirt. Das Thier unverändert munter, bei Appetit. Kein Erbrechen. Harnmenge betrug nach 4 Stunden 240 C.-C. Derselbe war gelb, klar, von schwach-saurer Reaction, von 1022 spec. Gewicht und enthielt Gallenfarbstoffe in ansehnlicher Menge.

5. Tag: 8 C.-C. der präparirten Galle werden in die linke Brachialis injicirt; es erfolgt kein Erbrechen. — Im Verhalten des Thieres nichts Abnormes. Vorgesetzte Kost wird angenommen. — 4 Stunden nach der Injection werden 370 C.-C. gelben, klaren, neutral reagirenden Harns von 1020 spec. Gew. entleert; in demselben sind Gallenfarbstoffe deutlich nachzuweisen.

6. Tag: In die rechte Brachialis werden 8 C.-C. der präparirten Galle injicirt. Nach einer halben Stunde stellt sich leichtes Erbrechen ein; das Thier sonst unverändert. Kost wird angenommen. 3½ Stunden nach der Injection werden 180 C.-C. dunkelgelben, neutral reagirenden Harns von 1025 spec. Gew. entleert, in welchem Gallenfarbstoffe deutlich nachzuweisen sind.

9. Tag: In die linke Brachialis werden 8 C.-C. der präparirten Galle injicirt. Kein Erbrechen. Benehmen des Thieres unverändert. Die vorgesetzte Nahrung wird mit Gier verzehrt. Die nach 1 Stunde gelassene Harnmenge betrug 140 C.-C. Derselbe war gelb, neutral reagirend, von 1022 spec. Gew. und enthielt Gallenfarbstoffe.

15. Versuch.

1. Tag: Einem grossen Rattler werden 8 C.-C. der präparirten Galle in die linke Cruralis injicirt. Das Thier reagirt auf die Injection nicht, bleibt munter, frisst die gereichte Kost, scheint vermehrten Durst zu haben. — Die 8 Stunden nach der Injection gelassene Harnmenge betrug 330 C.-C. Der Harn ist gelb, klar, schwach sauer, von 1016 spec. Gewicht. Huppert'sche Probe giebt entschiedene Gallenfarbstoffreaction. —

2. Tag: 8 C.-C. der präparirten Galle werden in die rechte Cruralis injicirt. Die ½ Stunde nach der Injection vorgesetzte Kost wird angenommen. Im Verhalten des Thieres nichts Abnormes. Kein Erbrechen. 4 Stunden nach der Injection werden 210 C.-C. dunkelgelben, schwach sauer reagirenden Harns von 1016 spec. Gew. entleert. Derselbe enthält Gallenfarbstoffe.

3. Tag: 8 C.-C. der präparirten Galle werden in die linke Cruralis injicirt. — Das Thier unverändert munter; bei gutem Appetit. Faeces diarrhoisch. Nach 2½ Stunden werden 360 C.-C. Harns entleert. Derselbe ist dunkelgelb, reagirt schwach sauer, hat ein spec. Gew. von 1017 und enthält Gallenfarbstoffe.

4. Tag: Injection von 8 C.-C. der präparirten Galle in die rechte Cruralis. — Das Thier den ganzen Tag über munter. Kein Erbrechen. Kost wird angenommen. 3 Stunden nach der Injection werden 430 C.-C. dunkelgelben, neutral reagirenden Harns von 1018 spec. Gew. gelassen. Enthält Gallenfarbstoffe.

5. Tag: 8 C.-C. der präparirten Galle werden in die rechte Brachialis injicirt. — Im Benehmen des Thieres keine Veränderung. Appetenz gut. Kein Erbrechen. Die 2 Stunden nach der Injection entleerte Harnmenge betrug 260 C.-C. Der Harn ist neutral, dunkelgelb, von 1017 spec. Gew. und enthält Gallenfarbstoffe.

6. Tag: 8 C.-C. der präparirten Galle in die linke Brachialis injicirt. Das Thier bleibt munter, verzehrt die vorgesetzte Kost; erbricht nicht. Der 7 Stunden nach der Injection gelassene Harn betrug 380

C.-C. Derselbe war dunkelgelb, neutral, von 1017 spec. Gew. und enthielt Gallenfarbstoffe.

7. Tag: Injection von 8 C.-C. der präparirten Galle in die rechte Brachialis; ohne schädlichen Einfluss. — Das Thier verzehrt die gereichte Kost; erbricht nicht. Faeces diarrhoisch. 3 Stunden nach der Injection werden 180 C.-C. dunkelgelben, schwach sauer reagirenden Harns von 1021 spec. Gew. gelassen, in welchem Gallenfarbstoffe deutlich nachzuweisen sind.

8. Tag: In die linke Brachialis werden 8 C.-C. der präparirten Galle injicirt. Das Thier munter, unverändert; die vorgesetzte Kost wird verzehrt. — 2½ Stunden nach der Injection werden 240 C.-C. dunkelgelben, schwach sauer reagirenden Harns von 1026 spec. Gew. entleert. Derselbe enthält Gallenfarbstoffe.

16. Versuch: Einem mittelgrossen Rattler wurden in die linke Cruralis 8 C.-C. einer 10 procentigen Taurinlösung injicirt.

1. Tag: ist im Benehmen des Thieres nichts Abnormes zu constatiren.

2. Tag: Injection von 8 C.-C. der Taurinlösung in die rechte Cruralis. Von Seiten des Thieres keine Reaction; dasselbe ist bei Appetit und munter.

3. Tag: Injection von 8 C.-C. der Lösung in die linke Cruralis Das Thier ist den ganzen Tag über munter.

4. Tag: 8 C.-C. der Lösung werden in die rechte Cruralis injicirt. Das Thier benimmt sich unverändert.

5. Tag: 8 C.-C. der Lösung werden in die linke Brachialis injicirt. Im Benehmen und den Functionen des Thieres keine Veränderung wahrzunehmen.

6. Tag: In die rechte Brachialis werden 8 C.-C. der Lösung injicirt. Ohne jedweden Erfolg.

7. Tag: In die linke Brachialis werden 8 C.-C. der Lösung injicirt, ohne dadurch irgend welche fremde Erscheinungen hervorzurufen.

8. Tag: 8 C.-C. der Lösung werden in die rechte Brachialis injicirt. Das Thier verbleibt in jeder Beziehung unverändert. —

Zur nöthigen Controlle wurden natürlich mit jeder Injectionsflüssigkeit mehrere Parallelversuche angestellt (mit glykolcholsaurem Natron 5, mit präparirter Galle 7, mit Taurin 3). Ich habe jedoch der Kürze wegen hier nur jene Versuche in Substanz mitgetheilt, welche in manchen Einzelnheiten gewisse Verschiedenheiten enthalten. Es ist weder Zweck noch Aufgabe meiner Arbeit, die Ergebnisse dieser Versuche nach jeder Richtung hin zu beleuchten, und dieselben vielleicht für die Kühne'sche Streitfrage über die Schicksale der Gallensäuren in der Blutbahn zu verwerthen.

Ich will mich vielmehr auf unsere specielle Frage beschränken, und da ergiebt sich denn das Resultat, dass weder das glykocholsaure Natron, noch das Taurin, noch die präparirte Galle — wenn sie im Blute kreisen – im Stande sind, bei dem betreffenden Thiere einen

cholämischen Zustand zu bewirken, auch dann noch nicht, wenn sie längere Zeit hindurch in die Blutbahn geführt werden. Es wurden 13—14 Tage lang die Injectionen von glykocholsaurem Natron fortgesetzt, ohne dass sich im Zustande des Versuchsthieres — die Diarrhöe ausgenommen — eine nennenswerthe Veränderung gezeigt hätte. — Ausser der Diarrhöe konnte bei der fortgesetzten Einfuhr von präparirter Galle mehrere Male (in 4 Fällen) Erbrechen beobachtet werden; Symptome cholämischer Intoxication traten jedoch nie ein. — Das Taurin endlich erwies sich als ein für den Organismus vollständig unschädlicher Stoff.

Unerhebliche Differenzen abgerechnet, stimmt dieses negative Resultat meiner Injectionsversuche mit manchen Resultaten anderer Beobachter ziemlich überein. Dass Manche — z. B. Dusch — nach der Injection von glykocholsaurem Natron vorübergehendes Unwohlsein und Erbrechen beobachteten, während es in meinen Versuchen ausblieb, dass sich in meinen Versuchen einige Male Diarrhöe einstellte, während sie von Anderen nicht erwähnt wird, mag wohl mehr weniger im Präparate liegen, mag von der Constitution des Versuchsthieres, vielleicht auch von ganz besonderen Cautelen der Operation abhängen, dürfte aber die Richtigkeit der Resultate kaum trüben.

Wenn man andererseits jene Versuche in Betracht zieht, welche ein positives Resultat ergaben, so stellen sich zwischen beiden Injectionsreihen so wesentliche Verschiedenheiten heraus, dass zu ihrer Erklärung die oben angeführten Gründe nicht mehr ausreichen, und — in Ermangelung einer begründeten Erklärung — sei es daher vorderhand dahingestellt, wodurch in der zweiten Reihe der Injectionsversuche die positiven Resultate erzielt wurden, und ob weiterhin diese positiven Resultate wirklich das Bild einer cholämischen Intoxication darstellen.

Da ich auf Grund meiner Injectionsversuche der Galle und ihren Hauptbestandtheilen die Fähigkeit, eine Alterirung der Innervation bewirken zu können, absprechen musste, ging ich nun zu den Versuchen von Flint über, um die Einwirkung des angehäuften Cholesterins zu prüfen. — Es war mir besonders daran gelegen, vielleicht auftretende toxische Erscheinungen gewissenhaft deuten zu können, und schien mir daher empfehlenswerth, vorerst die physiologische Bedeutung des Cholesterins kennen zu lernen. Während dasselbe im ganzen embryonalen Organismus in grösserer Quantität vorkommt, ist sein Vorkommen im ausgebildeten Organismus sehr ungleichmässig vertheilt. — Eine nicht unbeträchtliche

Menge desselben ist im Gehirn und in der Nervensubstanz angehäuft, in der Milz beträgt es nach Valentiner*) 0,04 % des frischen Organs, im Blutserum, in der Galle, im Ohrenschmalz, in serösen Transsudaten ist es hingegen spärlicher vertreten. — Kühne lässt es dahingestellt sein, ob das Cholesterin im Gehirn präexistire, oder ob es als Zersetzungsproduct aus dem „Protagon" hervorgehe, während sich Beneke**) und Valentiner direct für die schon von Lindenmeyer geäusserte Ansicht aussprechen, dass dasselbe aus Eiweisskörpern entstehe. Als Product des Stoffwechsels im Nervensystem ist es constant im Blutserum enthalten; aus der Blutbahn gelangt es als unverändertes Blutelement in die Galle. Ueber die Schicksale, die es von da ab als Gallenbestandtheil erfährt, gehen die Meinungen weit auseinander. — Dass normale menschliche Faeces stets Cholesterin — als solches — enthalten, ist nach Kühne wahrscheinlich. Dem entgegen behauptet Flint, dass es im Darmkanal zu Stercorine wird, und Boudet konnte es nur als Serotine auffinden. Die unwahrscheinlichste Ansicht wurde von Beneke***) ausgesprochen. Da es unbekannt ist, was aus demjenigen Theile der Gallensäuren wird, welche nicht in die Faeces übergehen, kann man vermuthen, dass sie im Darmkanal Verbindungen eingehen, in welchen sie bisher der Auffindung entgingen. Mit Rücksicht nun auf die Kenntniss von fettsauren Cholesterinverbindungen durch Berthélot, kommt Beneke auf die Vermuthung, dass die Säuren der im Darmkanal zerlegten Fette mit dem Cholesterin der Galle, das Lipyloxyd aber mit den Gallensäuren Verbindungen eingehen. Anknüpfend an diese Voraussetzung zieht Beneke aus derselben verschiedene Schlüsse über die Abstammung der Myelinformen, welche sich alle im Cirkel drehen, und einen Missbrauch an lebendiger Kraft erfordern, den man vom Organismus kaum erwarten darf. — Da das Cholesterin bei der Behandlung mit Schwefelsäure, Chloroform u. s. w. verschiedene Farbenveränderungen erleidet, so hält es Valentiner†) für möglich, dass aus dem Cholesterin thierische Farbstoffe gebildet werden.

Seiner beschränkten Löslichkeit wegen ist das Cholesterin ein

---

*) Disquisitiones de Cholestearini in partibus organismi animalis praesentia et dignitate. Vratislaviae 1855.

**) Zur Frage über die Entstehung der Myelinformen. Archiv f. Heilkunde II, 379. 1866.

***) Cholesterin im Pflanzenreich aufgefunden. Ann. d. Chemie u. Pharmacie Bd. 122. S. 249.

†) Arch. f. Anat. u. Physiologie 1862. S. 773.

für Injectionsversuche sehr wenig geeigneter Stoff. — Leicht und vollkommen löst es sich in Aether und Chloroform. Aether- und Chloroform-Injectionen vertragen indessen die Thiere nicht; — es werden durch dieselben die rothen Blutkörperchen aufgelöst, in Folge dessen nach Naunyn*) Blutgerinnungen entstehen. In der Galle wird das Cholesterin durch die anwesenden gallensauren Alkalien gelöst erhalten; ebenso verhalten sich nach Kühne die Seifen zu Cholesterin. — Da ich nicht erfahren konnte, welcher Cholesterinlösung sich Flint bediente, zog ich die „Seifenlösung" von Pagès in Gebrauch. Es gelang mir jedoch in keiner Weise, das Cholesterin in Seifenwasser zu „lösen", ich erhielt immer nur eine Emulsion, in der auch ziemlich grobe Cholesterinflocken enthalten waren. — Ich machte mit dieser „Lösung" zwei Versuche; in beiden Fällen starben die Hunde einige Minuten nach gemachter Injection unter asphyktischen Erscheinungen. Die allsogleich vorgenommene Section zeigte die Lungen dunkelroth, in den grösseren Bronchien blutigen Schaum, beim Einschneiden derselben floss blutiges schaumiges Serum aus, es haben somit Zerreissungen von Lungencapillaren stattgefunden. — Auch die colirte Lösung führte keine besseren Resultate herbei, da die Flüssigkeit noch immer ziemlich grosse Flocken enthielt, welche selbst durch langes und starkes Reiben nicht zu zertheilen waren. — Ich nahm endlich meine Zuflucht zu einer anderen Methode. Ich zerrieb vorerst das Cholesterin in etwas Glycerin, in dem es sich sehr fein zertheilen liess, verdünnte hernach das Gemisch mit Seifenwasser und erhielt so ein dickflüssiges Gemisch, in welchem das Cholesterin äusserst fein zertheilt war.

8 C.-C. der Lösung enthielten 4,5 Centigramm Cholesterin.

17. Versuch. Einem mittelgrossen Rattler werden 8 C.-C. der Lösung um 7 Uhr in die linke Vena cruralis injicirt. Das losgebundene Thier zittert am ganzen Leibe, beruhigt sich jedoch bald.

9 Uhr: Das Thier liegt ruhig; reagirt auf Anrufen, obwohl etwas langsam.

10 Uhr 20 Min. werden 38 C.-C. gelben, klaren Harnes von 1016 spec. Gew. gelassen, in dem nichts Abnormes nachzuweisen ist.

1 Uhr nimmt das Thier die vorgesetzte Kost an, scheinbar mit wenig Appetit.

4 Uhr: Das Thier ist abgeschlagener, reagirt auf Anrufen nur sehr langsam; ist schwer zum Stehen und Gehen zu bringen. — Beim Stehen ziemlich lebhaftes Zittern; Gang schwerfällig.

7 Uhr Ab.: Status idem. Wasser wird angenommen.

2. Tag. 6 Uhr 40 Min.: Das Thier liegt ruhig auf der Seite;

*) Dieses Arch. I. Bd. 1. Heft. S. 14.

reagirt auf äussere Einflüsse nur wenig. — 8 C.-C. der Lösung werden in die rechte Cruralis injicirt. Abermals heftiges Zittern am ganzen Leibe. — Respiration erschwert, langsam.

8 Uhr: Das Zittern ist geschwunden. Die vorgesetzte Kost wird absatzweise fast ganz verzehrt.

10 Uhr 35 Min.: Die gelassene Harnmenge beträgt 200 C.-C. Der Harn ist schwach sauer, von 1020 spec. Gew., enthält nichts Abnormes. — Im Befinden des Thieres keine Veränderung.

3 Uhr 15 Min.: Nahrung wird zurückgewiesen, Wasser wird genossen. Das Thier liegt ruhig.

5 Uhr: }
7 Uhr: Ab. } Status idem.

3. Tag. 7 Uhr 10 Min.: Das Thier liegt ermattet dahin, reagirt gar nicht; kann weder zum Stehen noch zum Gehen gebracht werden. Stellt man das Thier auf die Beine, so fällt es nach einigen Secunden nieder.

7 Uhr 40 Min. werden 420 C.-C. gelben, schwach sauer reagirenden Harnes von 1018 spec. Gew. gelassen, in dem nichts Abnormes nachzuweisen ist. Das Thier reagirt weder auf Kneipen, noch auf Stechen.

11 Uhr: Das Thier nimmt weder Kost noch Getränk an. — Koma dauert unverändert fort. — Respiration verlangsamt, sehr tief.

12 Uhr 20 Min.: Status idem.

3 Uhr 20 Min.: (also 56 Stunden nach der ersten Injection, und 32½ Stunde nach der zweiten Injection) Tod.

Section ergiebt: Lungenödem, sonst negatives Resultat, namentlich kein Gehirnödem. Mikroskopische Untersuchung der Leber und der Nieren ergiebt nichts Abnormes. Embolien konnten nirgends aufgefunden werden.

18. Versuch:

1. Tag. 6 Uhr 50 Min.: Einem mittelgrossen, alten Metzgerhund werden 8 C.-C. der obigen Cholesterinlösung in die linke Cruralis injicirt. Das losgebundene Thier fällt allsogleich auf die Seite, bleibt ruhig liegen. Gelindes Zittern am ganzen Körper. Respiration erschwert.

8 Uhr: Zittern dauert fort; vorgesetzte Kost wird theilweise verzehrt.

9 Uhr 20 Min. werden 410 C.-C. gelben, schwach sauer reagirenden Harns von 1017 spec. Gewicht gelassen; in demselben kann nichts Abnormes nachgewiesen werden. — Das Zittern dauert fort. Das Thier wirft sich manchmal mühsam auf die andere Seite.

12 Uhr: Das Zittern hat nachgelassen. — Das Thier reagirt auf Anrufen nur wenig; kann weder zum Stehen noch zum Gehen gebracht werden.

2 Uhr 40 Min.: Status idem.

4 Uhr: Das Thier liegt ruhig dahin; die vorgesetzte Kost wird nur langsam verzehrt. — Stellt man das Thier auf die Beine, so fällt es um.

6 Uhr 15 Min.: }
7 Uhr 30 Min.: } Status idem.

2. Tag. 7 Uhr 15 Min.: Das Thier liegt ruhig, reagirt weder auf Stich, noch auf das stärkste Kneipen; kann nicht durch die stärksten Peitschenhiebe zum Stehen oder Gehen bewogen werden.

8 Uhr: Die Nahrung wird zwar absatzweise, aber vollständig verzehrt.

10 Uhr 50 Min. werden 170 C.-C. gelben, neutral reagirenden Harnes von 1016 spec. Gew. gelassen; in demselben nichts Abnormes.

3 Uhr:
5 Uhr 50 Min.: } Status idem.
7 Uhr 15 Min.:

3. Tag. 8 Uhr: Das Thier liegt komatös dahin; reagirt auf äussere Einflüsse gar nicht. Respiration verlangsamt und erschwert.

9 Uhr 40 Min.: Status idem.

11 Uhr: Die gereichte Kost wird langsam und theilweise verzehrt. Sonst keine Veränderung.

12 Uhr 55 Min.: } Status idem.
2 Uhr:

3 Uhr 20 Min. werden 260 C.-C. gelben, schwach sauer reagirenden Harnes von 1016 spec. Gew. gelassen. — Sonst keine Veränderung.

5 Uhr 30 Min.: Die vorgesetzte Kost wird nicht angenommen; etwas Wasser gesoffen. — Respiration mühsam.

7 Uhr 20 Min.: Status idem.

4. Tag. 7 Uhr 30 Min.: Das Thier liegt komatös dahin; — kann weder stehen noch gehen. — Respiration unverändert erschwert und verlangsamt.

8 Uhr 40 Min.: Status idem.

10 Uhr: Die Kost wird nicht angenommen. Sonst keine Veränderung.

1 Uhr 15 Min. werden 180 C.-C. gelben, normalen, schwach sauer reagirenden Harnes von 1016 spec. Gew. gelassen. — Im Befinden des Thieres keine Aenderung.

3 Uhr 15 Min.:
5 Uhr: } Status idem.
7 Uhr 10 Min.:

5. Tag. 7 Uhr 40 Min.: Koma dauert fort. Respiration mühsam, weithin hörbar, rasselnd.

11 Uhr (also 88½ Stunde nach der Injection) Tod.

Section ergiebt Lungenödem; kein Gehirnödem. Embolien konnten nirgends aufgefunden werden. — Mikroskopische Untersuchung der Leber und der Nieren ergeben nichts Abnormes.

19. Versuch:

1. Tag. 8 Uhr: Einem grossen Rattler werden 8 C.-C. der genannten Cholesterin-Lösung in die rechte Cruralis injicirt. — Nach dem Losbinden wurde das Thier von ziemlich heftigem Zittern befallen. — Das Thier wirft sich — scheinbar sehr ermattet — in eine Ecke nieder.

9 Uhr: Das Zittern dauert fort. Respiration etwas erschwert. Vorgesetzte Kost wird angenommen.

10 Uhr 50 Min.: Das Zittern dauert fort. Keine Veränderung.

1 Uhr: Status idem.

3 Uhr 10 Min. werden 360 C.-C. dunkelgelben, neutral reagirenden Harnes von 1020 spec. Gew. gelassen; in demselben kann nichts Abnormes nachgewiesen werden.

5 Uhr: Das Zittern hat an Intensität abgenommen.

7 Uhr 20 Min.: Das Zittern ist sehr gering. Vorgesetzte Kost wird theilweise verzehrt. Wasser wird vollständig ausgesoffen. Im Uebrigen liegt das Thier ruhig. Reaction für äussere Einwirkungen ist vermindert.

2. Tag. 6 Uhr 10 Min.: Das Thier liegt ruhig in der Ecke; reagirt auf Anrufen nur wenig; kann stehen und gehen — obwohl mühsam. — Losgelassen kehrt es allsogleich auf seine Schlafstelle zurück und legt sich nieder. — Das Zittern ist vollkommen geschwunden. Respiration erschwert, etwas verlangsamt.

8 Uhr 50 Min.: Vorgesetzte Kost wird theilweise verzehrt; im Befinden des Thieres keine Aenderung.

10 Uhr: Status idem.

12 Uhr 20 Min. werden 20 C.-C. gelben, schwach sauer reagirenden Harnes von 1018 spec. Gew. gelassen. — Das Thier liegt ruhig in der Ecke.

3 Uhr 50 Min.:
5 Uhr: } Status idem.

7 Uhr 20 Min.: Vorgesetzte Kost bleibt fast unberührt stehen. Wasser wird gesoffen.

3. Tag. 8 Uhr 10 Min.: Das Thier liegt komatös dahin; reagirt auf Anrufen gar nicht, auf Kneipen und Stechen nur träge. — Kann auf keine Weise zum Stehen und Gehen gezwungen werden. Von der vorgesetzten Kost wird nur wenig verzehrt.

10 Uhr 25 Min. werden 360 C.-C. gelben Harnes von neutraler Reaction gelassen. Keine Veränderung.

12 Uhr:
2 Uhr 10 Min.: } Status idem.

4 Uhr: Unbeweglichkeit des Thieres dauert fort; Reaction auf äussere Reize noch mehr herabgesetzt. Kost wird nicht angenommen.

5 Uhr 20 Min.:
7 Uhr: } Status idem.

4. Tag. 7 Uhr: Reaction fast ganz geschwunden. Respiration sehr mühsam, verlangsamt.

8 Uhr 40 Min.: Die vorgesetzte Kost wird nur theilweise verzehrt. — Sonst Status idem.

10 Uhr:
11 Uhr 40 Min.: } Status idem.

2 Uhr 10 Min. werden 200 C.-C. gelben, schwach sauer reagirenden Harnes von 1018 spec. Gewicht gelassen; in demselben kann nichts Abnormes nachgewiesen werden.

3 Uhr 55 Min.: Das Thier liegt unverändert; unbedeutende Lagenveränderungen werden nur sehr mühsam vollzogen. —

5 Uhr: Von der vorgesetzten Kost wird nur eine kleine Menge verzehrt. — Sonst keine Veränderung.

6 Uhr:
7 Uhr 10 Min.: } Status idem.

5. Tag. 7 Uhr 30 Min.: Das Thier liegt komatös dahin; kann weder stehen noch gehen. An den Extremitäten leichtes Zittern.

8 Uhr 30 Min.: Die Kost wird nicht angenommen.

10 Uhr: Respiration mühsam, weithin hörbar, rasselnd.

11 Uhr 50 Min.:
2 Uhr:
4 Uhr: } Status idem.

5 Uhr (also 93 Stunden nach der Injection) Tod.

Section ergiebt — ausser dem Lungenödem — durchgehends negatives Resultat. In der Leber und den Nieren ist mikroskopisch keine Veränderung nachzuweisen.

20. Versuch:

1. Tag. 7 Uhr 10 Min.: Einem jungen, sehr grossen Metzgerhunde werden 8 C.-C. der obigen Cholesterinlösung in die linke Cruralis injicirt. — Das losgebundene Thier zittert, geht aber herum.

8 Uhr 30 Min.: Das Thier springt in grossen Sätzen umher, läuft aus einer Ecke in die andere; rennt zwischen den Füssen eines im Laboratorium stehenden Tisches in verschiedenen Touren herum. Alle diese Bewegungen wechseln rasch miteinander ab und werden sehr hastig ausgeübt. — Angebunden strengt sich das Thier an, sich loszumachen, bellt und winselt.

8 Uhr 45 Min.: Das Thier ist ruhiger; zeitweise sehr lautes Bellen.

9 Uhr 30 Min.: Das Thier geht ziemlich ruhig herum, zittert beim Stehen an den Extremitäten. Zeitweises Bellen. Gereichte Kost wird angenommen.

10 Uhr: Das Zittern dauert fort. Es werden 240 C.-C. gelben, neutral reagirenden Harnes von 1024 spec. Gewicht gelassen.

12 Uhr 30 Min.: Das Thier liegt ruhig. Reagirt auf Anrufen nur träge; kann jedoch stehen und gehen. Beim Stehen Zittern an den Extremitäten.

2 Uhr:
4 Uhr: } Status idem.

5 Uhr 40 Min.: Die Kost wird vollständig verzehrt. Keine Veränderung.

7 Uhr 10 Min.: Status idem.

2. Tag. 8 Uhr: Das Thier liegt ruhig, zittert beim Stehen, kann gehen. Reaction auf äussere Einflüsse träge. In die rechte Cruralis werden 8 C.-C. der Cholesterinlösung injicirt. Das losgelassene Thier legt sich ruhig nieder.

9 Uhr 15 Min.: Das Thier seit der Injection fortwährend ruhig; zittert beim Stehen etwas stärker. — Die gereichte Kost wird angenommen.

9 Uhr 40 Min. werden 340 C.-C. dunkelgelben, neutral reagirenden Harnes von 1024 spec. Gew. gelassen. In demselben kann nichts Abnormes aufgefunden werden.

12 Uhr: Das Thier liegt ruhig. Respiration tief, erschwert.

2 Uhr 10 Min.: }
4 Uhr: } Status idem.

6 Uhr 10 Min.: Das Thier liegt ruhig, Lageveränderungen werden langsam ausgeführt. Die gereichte Kost wird theilweise verzehrt.

7 Uhr 30 Min.: Im Benehmen des Thieres keine Veränderung.

3. Tag. 7 Uhr 15 Min.: Das Thier ist ruhig; reagirt auf äussere Einwirkungen sehr träge. Kann nur schwer zum Stehen und Gehen gezwungen werden.

In die linke Cruralis werden 8 C.-C. der Cholesterinlösung injicirt. Das Thier nach der Injection vollkommen ruhig.

8 Uhr 40 Min.: Die gereichte Kost wird nur theilweise verzehrt. — Das Thier ist unverändert ruhig. — Beim Stehen — das nicht lange vertragen wird — ziemlich heftiges Zittern an den Extremitäten.

10 Uhr: }
11 Uhr: } Status idem.

12 Uhr 55 Min. werden 170 C.-C. dunkelgelben, neutral reagirenden Harnes von 1020 spec. Gew. gelassen. Das Thier liegt mit geschlossenen Augen ruhig dahin. Respiration tief, langsam, mühsam. — Auf Kneifen und Stechen reagirt das Thier kaum merklich. — Stellt man das Thier auf die Beine, so fällt es gleich wieder auf die Seite.

2 Uhr: Der komatöse Zustand dauert fort. Respiration sehr mühsam, rasselnd.

3 Uhr: }
4 Uhr: } Status idem.

4 Uhr 30 Min. (also 57½ Stunde nach der ersten, 32½ Stunde nach der zweiten, und 9½ Stunde nach der dritten Injection) Tod.

Section ergiebt Lungenödem. Sonst negativer Befund. In der Leber und den Nieren ist keine mikroskopische Veränderung nachzuweisen.

21. Versuch:

1. Tag. 7 Uhr 30 Min.: Einem mittelgrossen Rattler werden in die linke Cruralis 8 C.-C. der Cholesterinlösung injicirt. Nach dem Losbinden leichtes Zittern an den Extremitäten.

8 Uhr: Das Thier ist ruhig, verzehrt die vorgesetzte Kost vollvollständig.

9 Uhr 10 Min.: Das Thier scheint etwas abgeschlagen; reagirt jedoch auf Anrufen. Kann stehen und gehen. —

9 Uhr 40 Min. werden 380 C.-C. dunkelgelben, schwach sauer reagirenden Harnes von 1018 spec. Gew. gelassen. Im Benehmen des Thieres keine Veränderung.

Das Thier benimmt sich den ganzen Tag über unverändert und verzehrt die um 7 Uhr gereichte Kost vollständig.

2. Tag. 8 Uhr: Das Thier ist munter, in seinem Benehmen nichts Abnormes wahrzunehmen. 8 C.-C. der Cholesterinlösung werden in die linke Cruralis injicirt. — Das Thier nach der Injection etwas niedergeschlagen, beim Stehen Zittern an den Extremitäten, Gang etwas schwerfällig. —

9 Uhr: Das Thier liegt ruhig, die gereichte Nahrung wird nur zum Theil verzehrt.

10 Uhr 50 Min.: Das Thier liegt ruhig; Respiration erschwert, verlangsamt.

12 Uhr 30 Min.: }
2 Uhr 20 Min.: } Status idem.

4 Uhr werden 410 C.-C. dunkelgelben, schwach sauer reagirenden Harnes von 1018 spec. Gew. gelassen. In demselben kann nichts Abnormes nachgewiesen werden.

5 Uhr 30 Min.: Das Thier reagirt auf Anrufen gar nicht, auf Kneipen und Schlagen nur träge. — Gang ist mühsam, beim Stehen Zittern an den Extremitäten.

6 Uhr 40 Min.: Das Thier liegt, mit geschlossenen Augen, ruhig dahin. Respiration tief, verlangsamt.

3. Tag. 6 Uhr 10 Min.: Der komatöse Zustand dauert fort. Auf äussere Einwirkungen reagirt das Thier gar nicht. Respiration langsam, rasselnd. Vorgesetzte Kost bleibt unberührt stehen.

8 Uhr: }
9 Uhr 40 Min.: } Status idem.
11 Uhr: }

12 Uhr 20 Min. (also 53 Stunden nach der ersten, und $28\frac{1}{4}$ Stunden nach der zweiten Injection) Tod.

Section ergiebt Lungenödem. Im Uebrigen negativer Befund. — Mikroskopische Untersuchung der Leber und der Nieren ergiebt auch nichts Abnormes.

Ich habe hier von 9 mit der Cholesterinlösung angestellten Versuchen nur 5 mitgetheilt. Ich that dies aus Raumersparniss, nur lediglich darum, weil die hier nicht mitgetheilten Versuche mit dem einen oder dem anderen der hier angeführten Versuche ganz gleichlauten. Durchgehen wir kurz die fünf letzten Versuche:

Im 17. Versuche wurden einem mittelgrossen Thier auf zweimal 9 Centigramme Cholesterin beigebracht. Gleich nach jeder Injection leichtes Zittern, das bald verschwindet. Abgeschlagenheit, die fortwährend zunimmt, Schwerfälligkeit in den Bewegungen, Koma, 56 Stunden nach der ersten Injection Tod.

Im 18. Versuche erhielt das Thier mit einmaliger Injection 4,5 Centigramme Cholesterin. Gleich nach derselben ist der alte Metzgerhund unvermögend zu stehen; es stellt sich leichtes Zittern ein, das jedoch nach einigen Stunden nachlässt. Apathie, Appetitlosigkeit, Bewegungsunfähigkeit, erschwerte Respiration treten gleich nach der Injection auf, nehmen von da ab stetig zu, endlich Koma und während desselben, $88\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injection, Tod.

Im 19. Versuche wurden einem grossen Rattler 4,5 Centigramme Cholesterin injicirt. Gleich darnach wird das Thier von ziemlich heftigem Zittern befallen, das nach 11 Stunden schwindet, am 5.

Tage jedoch wieder eintritt. Das Thier ist von Anfang an abgeschlagen, die periphere Empfindlichkeit herabgesetzt, erschwerte Bewegungen und Respiration. Während dieser Zustand an Intensität zunimmt, tritt Koma ein und 93 Stunden nach der Injection der Tod.

Im 20. Versuche wurden einem sehr grossen jungen Metzgerhunde 4,5 Centigramme Cholesterin injicirt. Nach — beiläufig — einer Stunde wird das Thier von einem Tobsuchtsparoxysmus befallen. Das Thier beruhigte sich allmälig, bis endlich nach einer Stunde im Benehmen kaum mehr etwas Abnormes zu constatiren war. Später trat Herabsetzung der peripheren Empfindlichkeit, Abgeschlagenheit ein. In der Hoffnung, vielleicht noch einen solchen Anfall hervorrufen zu können, wurden dem Thiere am zweiten Tage circa 8 C.-C. und am dritten Tage abermals 8 C.-C. der Cholesterinlösung (im ganzen Versuche also 13,5 Centigramme Cholesterin) injicirt, ohne anderen Erfolg aber, als dass die Depressions-Erscheinungen an Intensität langsam zunahmen, in Koma übergingen und endlich, 57½ Stunden nach der ersten Injection, der Tod eintrat.

Im 21. Versuche bekam das Thier 4,5 Centigramme Cholesterin injicirt; hat sich jedoch nach 12 Stunden so ziemlich, nach 24 Stunden aber vollkommen erholt gehabt. Es wurden ihm abermals 4,5 Centigramme (im ganzen Versuche also 9 Centigramme) Cholesterin injicirt. Das Thier zitterte an den Extremitäten, wurde abgeschlagen, verlor die periphere Empfindlichkeit, athmete mühsam, verfiel in Koma und starb 28¼ Stunden nach der zweiten Injection.

Summirt man die Versuche 1, 2, 3, 5, so ergeben sie unverkennbar das Bild einer „cholämischen" Intoxication, wie es in der übergrossen Mehrzahl der von Lebert zusammengestellten Fälle auftrat.

Will man das Traube'sche Postulat eines Tobsuchtsparoxysmus durchaus als nothwendig annehmen, so kam derselbe unter allen Versuchen allerdings nur einmal, beim jungen Metzgerhund (Versuch 20), vor; hier war er aber von ganz exquisitem Charakter.

Woran es gelegen hat, dass der Tobsuchtsparoxysmus nur bei einem Thiere, und auch bei diesem nur einmal auftrat, wage ich nicht zu erklären.

Convulsionen, tonische und klonische Krämpfe kamen niemals zur Beobachtung. Es ergiebt sich demnach aus diesen Versuchen, dass das Cholesterin, wenn es in abnormer Menge im Blute circulirt, fähig ist, nicht nur einzelne Erscheinungen, sondern das Gesammtbild jenes Zustandes hervorzurufen, welchen wir bisher „cholämische Intoxication" nannten.

Da nun anderweitige, oft wiederholte Versuche die Unschädlichkeit jener Factoren, welche hier in erster Reihe in Betracht kommen müssen, also der Gallenbestandtheile (Bestandtheile der schon secernirten Galle) erwiesen haben, so darf man wohl — gestützt auf die fünf letzten hier mitgetheilten Versuche — annehmen, dass die „cholämische Intoxication" der schweren Icterusformen und mancher Leberaffectionen durch eine Cholesterinretention im Blute bedingt ist. Beim richtigen Gang der Betrachtungen sieht man ein, dass der Icterus als solcher seine überlieferte Wichtigkeit zum Zustandekommen einer „cholämischen Intoxication" so ziemlich eingebüsst hat. Ja mehr. Durch obige Annahme kommt man sogar zum Schlusse, dass man auf den Icterus überhaupt nicht angewiesen ist, um eine „cholämische Intoxication" bewirken oder erhalten zu können, dass also in ein und demselben Individuum die Gallensecretion fortbestehen, nebstbei aber eine Cholesterinretention stattfinden kann.

Es scheint mir diese Auffassung um so wahrscheinlicher, als uns hiezu von den histologischen Verhältnissen der Leber bequem die Hand geboten wird.

Die seit Malpighi bestehende Ansicht, dass die Leber eine conglomerirte acinöse Drüse ist, welche Ansicht auch noch von Krause*) und J. Müller**) vertreten wird, haben wir heute wohl schon gänzlich verlassen, namentlich seitdem E. H. Weber***) die Existenz der Läppchen leugnete, und wir auf Grund der Arbeiten von Kiernan, Theile†), Krukenberg††) und Beale†††) in der Leber zwei ineinandergreifende Netze annehmen, in die nach Reichert*†) die untereinander verschmolzenen Drüsenelemente so eingelagert sind, dass eine Art cavernöser Bau entsteht.

Durch diese geänderte Auffassung des Leberbaues änderte man auch theilweise die alte Auffassung der Leberfunction, und entstanden manche Streitfragen, insbesondere über den Ort der Gallenbereitung. Henle*††) glaubt nämlich, dass die Leberzellen gar nicht Galle, sondern die anderen Producte der Leber, besonders also

*) Handbuch d. Anatomie 1841. S. 644.
**) Müller's Archiv 1843. S. 338.
***) Programmata collecta. Fasc. II. S. 218.
†) Wagner's Handwörterbuch II. S. 308.
††) Müller's Arch. 1843. S. 318.
†††) On some points in the anatomy of the liver. London 1856.
*†) Müller's Archiv 1854. S. 76.
*††) Göttinger Nachrichten 1861. S. 338.

Zucker bilden. Die Galle würde in diesem Falle ausschliesslich in den blind endigenden Gallengängen geliefert. Dasselbe wurde auch von Handfield Jones, Morel und Villemin behauptet.

Abgesehen davon, dass dies nicht bewiesen, ja nicht bewiesen ist, dass die Gallengänge blind endigen, scheint mir der Process der Gallensecretion überhaupt zu einfach aufgefasst worden zu sein. Es ist wohl schwerlich ein und derselbe Process, durch welchen die Lösungsflüssigkeit der Galle in die Leber kommt, und durch welchen die einzelnen Gallenbestandtheile in die Galle gerathen. — Erwägt man vielmehr, dass das Cholesterin schon im Blute kreist und als solches unverändert mit dem Serum in die Galle gelangt, während Gallensäuren, Gallenfarbstoffe u. s. w. als solche nicht im Blute enthalten sind, also erst in der Leber zu Gallenbestandtheilen werden müssen, so ergiebt sich wohl die Differenz in dem Secretionsmodus der einzelnen Gallenbestandtheile von selbst. — Während die Gallensäuren, Gallenfarbstoffe u. s. w. das Product einer in der Leber stattfindenden Metamorphose sind, wird das Cholesterin unverändert in die Galle übergeführt.

Für das Cholesterin besteht also der Process in einer Diffusion, für welche der feinere Bau, namentlich die cavernöse Anlage der Leber, von Wichtigkeit sind.

Beim Uebertreten des Cholesterins aus dem Blute in die Galle dürften namentlich die „sacculi“ (Beale) der feinen Gallengänge, deren Kenntniss wir L. Riess*) verdanken, eine gewichtige Rolle spielen. Beale selbst spricht die Ansicht aus, dass diese „sacculi“ eine Stagnation der Galle zum Zwecke hätten, und dass diese Stagnation dazu da sei, um eine innigere Wechselwirkung zwischen der Galle und dem Blute zu ermöglichen.

Um aber diese Wechselwirkung zwischen Blut und Galle, diesen Diffusionsprocess zu stören, um den histologischen Bau der „sacculi“ pathologisch zu verändern, um dieselben undurchgängig zu machen und dadurch eine Cholesterinretention zu bewirken, bedarf es wohl keiner acuten gelben Leberatrophie. Bei der Feinheit dieser kleinen Schläuche dürften auch weniger destructive Processe genügen, um deren Function aufheben zu können.

Aus älterer Zeit sind allerdings Fälle cholämischer Intoxication bekannt, in welchen keine histologische Veränderung der Leber nachgewiesen werden konnte. Heute werden solche Fälle immer

---

*) Reichert u. Dubois. Arch. 1863. S. 773.

seltener und man muss wohl Robin*) beistimmen, dass man bei Icterus gravis fast constant eine Veränderung der feinsten Lebertextur findet, die keine Atrophie bedingen muss, und die eine Veränderung eigener Art sein kann. — Lässt man ausserdem nicht aus dem Auge, dass während des Lebens pathologische Gewebsveränderungen bestehen können, welche im Cadaver nicht aufzufinden sind, so hat die Auffassung: dass die cholämische Intoxication ihre primäre Ursache in einer feineren oder gröberen Gewebeveränderung der Leber findet, in deren Folge die Cholesterinretention zu Stande kommt, kaum etwas gegen sich.

Durch diese Anschauung fällt denn auch jener Vorwurf weg, der von vielen Seiten, insonderheit aber von Niemeyer**) und Spengler***) gegen den toxischen Einfluss der Gallenbestandtheile erhoben wurde: dass nämlich in diesem Falle die Häufigkeit der Intoxicationserscheinungen doch einigermassen mit der Intensität des Icterus im Verhältniss stehen müsste. — Wodurch das Cholesterin die Symptomengruppe der cholämischen Intoxication hervorbringt: ob nämlich das mit Cholesterin geschwängerte Blut wirklich als durch Cholesterin „vergiftetes" Blut anzusehen sei, oder ob vielleicht das mit Cholesterin „gesättigte" Blut unfähig sei, einen — aus dem Stoffwechsel im Nervensystem hervorgehenden — Ueberschuss an Cholesterin aufzunehmen, und die Cerebralsymptome durch das im Nervensystem zurückgehaltene Cholesterin bedingt seien, ist eine Frage, die sich jetzt gar nicht und vielleicht auch künftighin nur schwer beantworten lässt.

Soviel scheint mir jedoch sicher:

dass jene Cerebralsymptome, welche die schweren Icterusformen und manche Leberleiden begleiten, und deren Gesammtbild man „cholämische Intoxication" genannt hat, durch eine abnorme Anhäufung des Cholesterins im Blute hervorgebracht werden. Diese Anhäufung des Cholesterins ist wieder bedingt durch jene Gewebsveränderungen der Leber, welche diese in solchen Fällen — mehr oder weniger — erleidet.

* * *

*) Gaz. méd. de Paris 1857. 28 u. 31.
**) Band I. S. 782.
***) Virch. Arch. Bd. VI. S. 129.

Dass diese Arbeit mangelhaft ist — ich weiss es. Manche Punkte jedoch habe ich bewusst übergangen, so z. B. die Blutanalyse der vergifteten Thiere, welche wohl nur dann Vertrauen erwecken kann, wenn sie von der kundigen Hand eines gewiegten Chemikers angestellt ward.

XII.

Experimente über die künstliche Hemmung des Längenwachsthums von Röhrenknochen durch Reizung und Zerstörung des Epiphysenknorpels

von

Dr. Alfred Bidder,

prakt. Arzt in Mannheim, früher Assistenzarzt an der chirurg. Klinik in Halle a. d. S.

Hierzu Tafel VII u. VIII.

Die Frage nach dem Modus des Wachsthums der Knochen hat gerade in neuerer Zeit Kliniker und Physiologen aufs Neue vielfach beschäftigt. Es handelte sich darum, festzustellen, welchen Einfluss auf das Längenwachsthum die Epiphysenknorpel haben, wie viel andererseits auf Rechnung des interstitiellen Knochenwachsthums zu setzen sei, ob nur das eine oder das andere stattfinde, oder beides zugleich, und wenn letzteres der Fall, in welchem Verhältnisse beide Erscheinungen zu einander stünden. Der grosse Einfluss der Epiphysenknorpel auf das physiologische Knochenwachsthum wurde durch zahlreiche Beobachtungen am Krankenbette und pathologisch-anatomische Untersuchungen sehr wahrscheinlich gemacht; ich brauche nur an die Arbeiten von Virchow*), Humphry**) und

---

*) Das normale Knochenwachsthum und die rachitische Störung desselben. Archiv. f. path. Anatomie 1853. Bd. V. p. 409.

**) a) Observations on the Growth of the long bones and Stumps. From Vol. XLIV of the Medico-Chirurgical Transactions. London 1861.

b) On the influence of Paralysis, Disease of the joints, Disease of the epiphysial lines etc. upon the Growth of the Bones. Vol. XLV of the Medico-Chirurg. Transactions. London 1862.

König*) zu erinnern. Andererseits führten manche Erfahrungen**) dahin, dem schon längst vermutheten interstitiellen Knochenwachsthum wieder mehr Aufmerksamkeit zuzuwenden. Die Sache gewann um so mehr Interesse, als Langenbeck***) sein interessantes Experiment veröffentlichte, in dem er einem jungen Hunde durch Einbohren von Elfenbeinstiften in Tibia und Femur das Knochenwachsthum künstlich verstärkte. Mit ganz besonderer Hingabe widmete sich ferner J. Wolff†) dem Studium des interstitiellen Knochenwachsthums. Er vindicirte demselben eine ungeahnte Rolle und kam sogar zu dem Ausspruch††): es sei der mikroskopischen Forschung vorgeschrieben, dass alles Knochenwachsthum interstitiell geschehe; das Ergebniss für Apposition würde gegen mathematische Wahrheiten verstossen (S. 441). Wolff's Schlussfolgerungen wurden indessen von Lieberkühn†††) und Maas*†) für unrichtig erklärt, welche seine Experimente nachmachten und zum Schlusse gelangten, dass dieselben eine andere Deutung zuliessen und für die Annahme des interstitiellen Wachsthums nichts Beweisendes enthalten.

Da nun auf dem bisher eingeschlagenen Wege eine befriedigende Lösung der Frage, wie es scheint, nicht zu erwarten steht, so habe ich auf Prof. R. Volkmann's freundliche Anregung einen anderen Weg versucht, indem ich den Einfluss studirte, welchen künstliche Reizung und Zerstörung der Epiphysenknorpel junger Kaninchen auf das Längenwachsthum der Röhrenknochen ausüben. Zugleich suchte ich über die dabei eintretenden grobanatomischen und histologischen Störungen ins Klare zu kommen. Die Resul-

---

*) Beiträge zur Resection des Kniegelenks. Langenbeck's Archiv Bd. IX. S. 177.

**) R. Volkmann, Krankheiten der Knochen. S. 329 u. 353; im Handbuch der Chirurgie von Pitha u. Billroth.

***) Ueber krankhaftes Längenwachsthum der Röhrenknochen und seine Verwerthung für die chirurg. Praxis. Vortrag, gehalten am 16. Juni 1869 in d. Berl. med. Gesellschaft von B. v. Langenbeck.

†) J. Wolff, über Knochenwachsthum. Berliner klin. Wochenschrift 1868. Nro. 6.

††) J. Wolff, über die innere Architektur der Knochen und ihre Bedeutung für die Frage vom Knochenwachsthum. Virchow's Archiv f. pathol. Anatomie. Bd. 50. S. 441.

†††) Zur Lehre vom Knochenwachsthum. Sitzungsberichte d. Gesellschaft f. Beförderung der ges. Naturwissenschaften in Marburg. 1872. S. 40—48. Siehe im Centralblatt der med. Wissenschaften 1872. Nro. 27.

*†) Zur Frage über das Knochenwachsthum. Aus der chirurg. Klinik zu Breslau. Langenbeck's Archiv. Bd. XIV. S. 198.

tate dieser meiner Experimente sind nun in mancher Beziehung recht überraschend, und ich glaube daher, dass ich es wagen darf, sie der Oeffentlichkeit zu übergeben, in der Hoffnung, zu der Lösung dieser nach allen Seiten hin so hoch interessanten Frage ein Schärflein, wenn auch ein kleines, beitragen zu können.

Da mir nur Kaninchen in genügender Zahl zu Gebote standen, so benutzte ich dieselben ausschliesslich zu den Experimenten. Die lezteren stellte ich in der Weise an, dass ich jungen, in vollem Wachsthum begriffenen Kaninchen die obere Epiphysenlinie der rechten Tibia entweder von der äusseren oder inneren Fläche aus blosslegte und nun Lanzennadeln in den Epiphysenknorpel hineinstiess. In anderen Fällen wurde der letztere so viel als möglich mit dem Messer durchschnitten oder gar die künstliche Absprengung der Epiphyse vorgenommen. Dann wurden die Hautwunden zugenäht und die Thiere nach Ablauf einer gewissen Frist getödtet, um die beiden hinteren Extremitäten einer vergleichenden und gesonderten Untersuchung zu unterziehen.

In allen Fällen wurde der obere Epiphysenknorpel der rechten Tibia zum Experiment benutzt; nur einmal auch der untere Epiphysenknorpel. Die Nadeln — gewöhnliche sogen. Carlsbader Lanzennadeln — wurden jedesmal so tief eingestochen, dass die Spitze an der gegenüberliegenden Stelle der Epiphysenlinien gerade eben hervortrat. Dies geschah in einigen Fällen von der äusseren Fläche der Tibia aus, in anderen späteren Experimenten von der inneren Fläche her, da hier der Knochen nur von Haut bedeckt und daher leichter zu erreichen ist, als aussen, wo die Ansätze der Extensoren des Fusses die Epiphysenlinien bedecken. Dicht am Knochen kann man die Nadeln mit einer Drahtzange abkneipen. Beim Durchschneiden wurde von denselben Stellen aus das Messer in den Epiphysenknorpel gesenkt, und der letztere so weit als möglich zerstört; an einigen Thieren versuchte ich auch noch die Epiphyse abzuhebeln, was indessen wegen des festen Periostes und der Bandverbindungen ohne weitergehende Zerstörung nicht immer gelingt. In einem Falle legte ich zwischen die auseinandergesprengte Dia- und Epiphyse ein kleines Wattekügelchen, um die Reizung zu verstärken. Dieselbe wurde indessen so übermässig, die dadurch hervorgerufene käsige Ostitis so stark, dass ich von diesem Verfahren Abstand nahm. Der Einfluss auf das Knochenwachsthum war allerdings ein sehr auffälliger, wie der weiter unten folgende Obductionsbericht zeigen wird. Im Allgemeinen vertrugen etwa halbwüchsige Kaninchen die Operation sehr gut. Die Hautwunden

heilten prima intentione: in einzelnen Fällen bildeten sich wohl subcutane Käseherde, die aber nach Entleerung des käsigen Eiters bald ausheilten. Durchgehends gebrauchten die Thiere schon nach kurzer Zeit das operirte Bein ebenso gut, wie das gesunde linke, wenn von einzelnen Thieren die kranke Extremität auch etwas länger geschont wurde. Die Thierchen geberdeten sich bald wie gesunde, frassen viel, wurden dick und kräftig und mussten zum Zwecke der Untersuchung erst getödtet werden. Jüngere, etwa 4 bis 5 Wochen alte Kaninchen hingegen vertrugen den Eingriff meist schlecht; sie starben oft schon nach einigen Tagen unter mit starker Abmagerung verbundenen Diarrhöen. Nur wenige wurden wieder gesund.

Wo die Nadeln im Knorpel liegen geblieben waren, zeigte sich bei der Obduction immer entzündliche Reaction und etwas Eiterung an der Einstichstelle, wo dagegen der Epiphysenknorpel nur durchschnitten war, war in vielen Fällen der Reizungszustand vollständig abgelaufen und Alles verheilt.

Bei einiger Uebung und Geschick endlich lässt sich die Operation leicht so ausführen, dass das Kniegelenk ganz unverletzt bleibt. Geschieht es aber doch, so hat das nicht viel auf sich, da bei Kaninchen eine solche Verletzung bald und ohne Schaden fürs Gelenk ausheilt. — Hinzufügen will ich noch, dass man beim Durchschneiden oder Durchstechen natürlich nicht immer im Knorpel bleibt, sondern oft kleine Partien der Dia- oder Epiphyse mitverletzt. Es ist aber schwer zu vermeiden, weil die Epiphysenknorpel, ebenso wie beim Menschen, nicht in einer Ebene die Knochensegmente durchsetzen, sondern im Gegentheil recht unebene Niveauverhältnisse haben, in leichten Wellenlinien verlaufen.

Von den zahlreichen Versuchen, die ich anstellte, will ich nur einige nebst Krankengeschichte und Sectionsbefund genauer mittheilen. Aus ihnen werden auch die Folgen der Verletzung der Epiphysenknorpel ersichtlich werden. Die pathologischen Störungen der Gewebe werden wir dann zuletzt kennen lernen.

1. Versuch. Am 24. Januar 1872 wurde bei einem halbwüchsigen Kaninchen an der äusseren Seite des rechten Unterschenkels ein Längsschnitt gemacht, welcher die ganze Gegend des Kniegelenks blosslegte. Nach Auseinanderdrängung der Ursprünge der Musculi extensores trat die durch das Periost durchschimmernde Linie des Epiphysenknorpels deutlich hervor. Ein feines Tenotom drang leicht in den Knorpel ein; doch konnte der letztere nicht vollständig durchschnitten werden. Die Abtrennung der ganzen Epiphyse gelang

erst nach Einschiebung eines meisselähnlichen Löffels. Die Epiphyse wurde nun wieder an die Diaphyse angepasst und die Haut vernäht. Nach einigen Tagen war die Hautwunde geheilt und das Thier, das natürlich noch auf drei Beinen hüpft, hatte sich ziemlich erholt. 14 Tage später zeigte sich in der Mitte des Unterschenkels ein nussgrosser Tumor, aus dem nach Incision eine bedeutende Masse schmierigen, käsigen Eiters entleert wurde. Der Abscess heilte bald aus; das Thier gedieh gut und benutzte bald das kranke Bein wieder zur Locomotion, wenn auch mit einiger Schonung. Von einem Käseherd war Nichts mehr zu bemerken.

Am 28. Februar, also 35 Tage nach der Operation, wurde das Thier getödtet. Bei der Präparation zeigte sich noch ein kleiner etwa linsengrosser Abscess zwischen den Muskeln in der Mitte des Unterschenkels. Das verdickte und etwas lockere Periost liess sich leicht abziehen, so dass das ganze Operationsfeld bald sichtbar wurde. Das Kniegelenk ist gesund. An den Gelenkflächen der Tibia ist keine Veränderung zu bemerken. Die ganze Epiphyse aber ist weniger hoch als die entsprechende der linken Tibia. Hinten ist die Epiphysenlinie kaum zu erkennen; an der inneren Seite ist sie sehr verschmälert. Nach vorn und aussen aber (von wo aus die Trennung der Knochensegmente vorgenommen wurde) gelangt man durch eine etwa stecknadelkopfgrosse Oeffnung in eine kleine mit guten Granulationen ausgekleidete Höhle, die sich an Stelle des Epiphysenknorpels vorfindet. Die Höhle ist offenbar in Ausheilung begriffen. Die Tibia ist unterhalb der Epiphyse dicker als die linke; in der untern Hälfte sind beide Tibien gleich. Dagegen zeigt die vergleichende Messung einen erheblichen Unterschied in der Länge:

linke (gesunde) Tibia — 6 Cm. lang
rechte (kranke) Tibia — 5½ Cm. lang.

Die Fibula, die bekanntlich in ihrer unteren Hälfte mit der Tibia zu einem Knochen verschmolzen ist, ist bogenförmig gekrümmt mit der Concavität nach aussen, so dass sie sich oben eng an die Tibia anlegt. Ihr Epiphysenknorpel war bei der Operation theilweise mitverletzt worden. Ihre Epiphyse ist kleiner als die der linken Fibula. Die ganze Fibula ist etwas kürzer als die linke, und in ihrer Mitte spindelförmig aufgetrieben.

Die Oberschenkelknochen und Knochen der Füsse sind beiderseits gleich lang und dick und ganz symmetrisch.

2. Versuch. Einem mit dem vorhergehenden in gleichem Alter stehenden Kaninchen wurde am 26. Januar 1872 in der vorher be-

schriebenen Weise die obere Epiphyse der rechten Tibia gelöst und um die Eiterung länger zu unterhalten ein kleines Wattekügelchen zwischen die getrennten Knochensegmente geschoben. Der Zweck war allerdings hiermit erreicht, denn sehr starke Eiterung, verbunden mit Bildung grosser Käsemassen entstand in dem Grade, dass das Thier sehr elend wurde. Es litt an Diarrhöen, magerte sehr ab, und wuchs nur wenig. Die Wunde vernarbte nicht; es blieb eine Fistel zurück, die noch reichlich secernirte, als das Thier am 27. Februar getödtet wurde. Im Kniegelenk fand sich spärlicher Eiter, die Gelenkknorpel eitrig imbibirt; die Cartilagines interarticulares sind zu Grunde gegangen, die Tibia ist in ihrem oberen Theile eitrig-käsig infiltrirt und aufgetrieben. Eine Grenze zwischen Dia- und Epiphyse ist auf dem Längsdurchschnitt nicht zu bemerken. Die rechte (operirte) Tibia ist um 0,6 Cm. kürzer als die linke. Die Femora und Knochen des Fusses sind auf beiden Seiten ganz gleich.

3. Versuch. Am 31. Januar wurde einem halbwüchsigen Kaninchen an der äusseren Fläche der rechten Tibia die obere Epiphysenlinie blossgelegt und 4 Lanzennadeln durch den Knorpel gestossen. Nach Abkneifung der Nadeln dicht am Knochen wurde die Hautwunde vernäht. Dieselbe heilte prima intentione. Das Thier benutzte das Bein in den ersten Tagen gar nicht, dann gebrauchte es dasselbe mit Schonung und hüpfte endlich ganz gut auf allen vieren umher. Die Bewegungen des rechten Beines schienen jedoch weniger kräftig zu sein als links. Es wurde immer etwas stärker flectirt gehalten und das Knie war in ähnlicher Weise nach innen geneigt wie bei einem mit Genu valgum behafteten Menschen. Das Thier war indessen gross und fett geworden und prächtig gediehen.

Diesen Erscheinungen im Leben entsprach nun auch der Untersuchungsbefund nach Tödtung des Thierchens am 28. Februar. Der äussere Condylus und die äussere Gelenkfläche der Tibia standen viel tiefer als an der linken Tibia und fielen so steil nach aussen und hinten hin ab, dass die Entfernung vom äusseren Rande der Gelenkfläche bis zum Malleolus externus auffällig kleiner erschien als die entsprechende Distance links. Die Messung ergab, dass an der äusseren Seite die rechte Tibia 0,5 Cm. kürzer war, als die linke. Die äussere Gelenkfläche der rechten Tibia ist ausserdem entschieden breiter als links. Legt man die Tibien mit ihren inneren Flächen über aneinander, so ist ein Längenunterschied nicht zu bemerken. Von den 4 Nadeln, die, wie sich bei der Untersu-

chung zeigte, nur durch die äussere Hälfte der Epiphysenknorpellage gestossen sind, ragt eine nach hinten weit vor. Entsprechend dem beträchtlichen Tieferstehen des äusseren Condylus hat die rechte Fibula eine Abweichung in ihrer sonst geraden Richtung erlitten und ist leicht bogenförmig nach der Tibia hingekrümmt.

Die ganze Epiphyse erscheint somit der Diaphyse schräg aufgesetzt und es ist somit ersichtlich, dass sich im Zusammenhang mit der Verkürzung der Tibia an der äusseren Seite ein ausgesprochenes Genu valgum gebildet hat. Die Oberschenkel und die Fussknochen sind, wie in den vorhergehenden und überhaupt in allen Fällen, vollkommen gleich in jeder Beziehung.

In Figur 1. Tafel VII. VIII. sind die beiden Unterschenkelknochen von der hinteren Seite abgebildet: a) der rechte, verkürzte, b) der linke, gesunde. Der Unterschied ist so in die Augen fallend, dass eine weitere Erklärung wohl nicht nöthig ist. Zwischen der oberen Epiphyse der Tibia und Fibula ist die nach hinten ragende Nadelspitze angedeutet. Die Abbildung ist, so treu wie möglich, nach dem Präparat angefertigt.

4. Versuch. Am 18. März wurde einem circa 4 Wochen alten Kaninchen an der i n n e r e n Fläche der rechten Tibia der obere Epiphysenknorpel soweit als möglich, aber vorzugsweise an der inneren Seite, mit dem Messer durchschnitten. Die Wunde heilte bald; das Thier sprang munter umher; bald benutzte es beide Beine gleich gut. Am 14. April wurde es getödtet. Es zeigte sich, dass die rechte Tibia an der inneren Seite beträchtlich kürzer war, als die linke Tibia, dadurch dass der Condylus internus tiefer stand als normal. Es hatte sich also eine Art von Genu varum gebildet. Die deformirte Tibia wird zum Zwecke der Entkalkung und mikroskopischen Untersuchung in eine Lösung von Acidum muriatic. 0,2, Acid. chrom. 0,25 auf Aqua destill. 100 gelegt. Die übrigen Knochen beider Beine sind ganz gleich.

5. Versuch. Am 4. März wird einem jungen Kaninchen der obere Epiphysenknorpel der rechten Tibia von der äusseren Seite aus mit 4 Lanzennadeln durchbohrt; am 18. März wurden auch durch den unteren Epiphysenknorpel derselben Tibia 4 Nadeln (mehr an der äusseren Seite) gestossen. Die Hautwunden heilten bald und das Thier befand sich vortrefflich wohl bis zum 8. Mai, an welchem Tage es getödtet wurde. Die Nadeln hatten also in der oberen Epiphyse 66 Tage, in der unteren 52 Tage gelegen. Bei der Untersuchung fand sich die rechte Tibia an der äusseren Seite beträchtlich kürzer (um 0,7 Cm.) als die linke; ähnlich wie

in dem Versuch 3. Der äussere Condylus steht ebenso tiefer wie dort und die Fibula ist ebenso gebogen. Die Verkürzung ist nur dadurch so gross, dass an dem unteren Ende der innere Malleolus und Gelenkfläche tiefer stehen, der äussere Malleolus höher, so dass die ganze untere Fläche auch schief ist. Wenn man beide Gelenkflächen, obere und untere, nach aussen verlängern könnte, so würden sie sich in einem Winkel von circa. 45° schneiden. Es hatte sich also ein Genu valgum gebildet und ausserdem noch eine Art Pes valgus.

Figur 3 zeigt die rechte (operirte) Tibia nebst Fibula naturgetreu abgebildet und zwar als Vorderansicht. Die sowohl den oberen als auch den unteren Epiphysenknorpel in der äusseren Hälfte durchbohrenden Nadeln sind mit ihrer hervorragenden Basis angedeutet.

6. Versuch. Am 3. August wird abermals ein Kaninchen operirt; von der inneren Seite aus wird vorzugsweise die innere Hälfte des oberen Epiphysenknorpels der rechten Tibia durchbohrt mit 4 Nadeln. Nach Heilung der Wunde befand sich das Thier wohl und gebrauchte das operirte Bein ebenso gut wie das gesunde. Nach der Tödtung am 17. September 1872 fand sich die rechte Tibia an der inneren Seite kürzer (etwa 0,4 Cm.) als die linke. Der Condylus int. steht tiefer, nach innen schräg abfallend. Es hat sich eine Art Genu varum gebildet. Nachdem die beiden Unterschenkelknochen möglichst naturgetreu abgebildet worden waren, (Vorderansicht, Taf. VII. VIII. Fig. 2), wurde die rechte deformirte Tibia in Chrom-Salzsäurelösung gethan, um sie zur näheren Untersuchung vorzubereiten. Die Oberschenkelknochen und die Knochen beider Füsse waren in diesem, wie überhaupt in allen Fällen vollkommen gleich lang, dick und symmetrisch.

Ich glaube, die 6 näher angeführten Experimente werden genügen, um die Art und die Erfolge derselben zur Anschauung zu bringen. Die Resultate waren auch in allen übrigen Versuchen genau dieselben, wenn sie richtig gelangen, d. h. die Epiphysenknorpel wirklich in horizontaler Richtung durchbohrt waren. Alle Versuche hatten, abgesehen von anderen Veränderungen, eine Verkürzung der betreffenden Tibia zur Folge. Nur in 2 Fällen war dieselbe, obgleich die Nadeln 20—30 Tage in der Tibia gelegen hatten, nicht eingetreten. Hier waren die correspondirenden Tibien ganz gleich lang geblieben und nicht deformirt; die nähere Besichtigung zeigte aber auch, dass die Nadeln gar nicht in den Epiphysenknorpel eingedrungen waren, sondern etwa 1 Mm. unter-

halb desselben den Knochen durchbohrten. Diese, so zu sagen Controllversuche sind um so interessanter, als in allen übrigen gut gelungenen Experimenten die Resultate der Operation in Bezug auf das Längenwachsthum der Tibia eine überraschende Uebereinstimmung zeigen.

Wird der Epiphysenknorpel in allen seinen Theilen verletzt, wie z. B. durch Absprengung in Versuch 1, so erfährt die Tibia eine gleichmässige Verkürzung, offenbar, um es gleich auszusprechen, durch Aufhebung der physiologischen Anbildung von Knochengewebe vom Epiphysenknorpel aus, also durch Hemmung des Längenwachsthums. Am stärksten wird diese Hemmung durch Unterhalten des Reizes nach Absprengung der Epiphyse, wie in Versuch 2, wo nicht allein der Epiphysenknorpel wahrscheinlich ganz zerstört, sondern auch die Umgebung desselben durch eitrige Osteomyelitis verändert ist.

Werden die Nadeln nur an der inneren Hälfte des Knorpels eingestossen oder derselbe dort einfach durchschnitten, so wächst die Tibia an der inneren Seite geringer, der Condylus internus mit Gelenkfläche steht tiefer; während an der äusseren Seite das Wachsthum mit dem der anderen gesunden Tibia gleichen Schritt hält. Die Tibia erscheint dann in ihrem oberen Theile gekrümmt. Wird dagegen die äussere Hälfte des Epiphysenknorpels verletzt, so wird das Längenwachsthum nur an der äusseren Seite gehemmt und zurückgehalten, die Gelenkfläche fällt nach aussen schief ab. Dadurch, dass der innere Condylus höher steht, erscheint die Tibia nach aussen umgebogen; die Fibula ist aber ebenfalls gebogen, weil sie, die in ihrem Wachsthum nur dadurch behindert ist, dass sie am Condylus extern. tibiae durch starke Bandmassen befestigt ist und daher nicht nach oben sich strecken kann, sich dadurch Platz schaffen muss, dass sie nach der inneren Seite hin ausweicht, sich also krümmt. In Versuch 3 (Tafel VII. VIII. Fig. 1 a) scheinen die Bänder der von unten heraufdrängenden Fibula doch nachgegeben zu haben, denn obgleich bedeutende Krümmung vorhanden ist, so ist doch die Epiphyse der Fibula weit höher an der Tibia hinaufgerückt, als normal. Sie steht im gleichen Niveau mit der Gelenkfläche der Tibia. Wie ersichtlich, ist die Tibia also in ähnlicher Weise gebogen, wie J. Wolff es in seinen Versuchen beschreibt. Sollte die Krümmung des Knochens in Wolff's Drathklammer nicht dadurch zu Stande gekommen sein, dass der obere Zahn der Klammer gerade den Epiphysenknorpel getroffen hat?

Dann liesse sich die Deformität eben auch ganz ohne Annahme eines interstitiellen Knochenwachsthums erklären.

Wie wichtig nun aber die Integrität des Epiphysenknorpels für das Längenwachsthum der Knochen — wenigstens beim Kaninchen ist, das, glaube ich, zeigen die genannten Versuche bis zur Evidenz. Wo seine physiologische Thätigkeit entweder durch Reizung oder Zerstörung behindert ist, da tritt Hemmung des Längenwachsthums mit charakteristischer Deformation ein. Diese ist so bezeichnend, dass von einer Inactivitätsatrophie natürlich gar nicht die Rede sein kann, zumal alle übrigen Knochen beider Hinterextremitäten stets vollkommen gleich und symmetrisch sind. Erwähnen will ich noch, dass das an die verletzte Epiphyse anstossende Ende der Diaphyse oft etwas breiter erscheint, als an der gesunden, correspondirenden Tibia.

Die Verletzung des Epiphysenknorpels, sei es nun ein einmaliges Trennen, wie beim Abhebeln oder einfachen Durchschneiden, oder eine chronische Reizung, wie beim Einstechen und Liegenlassen von Nadeln, ruft also in jedem Falle eine Veränderung und Hemmung des Längenwachsthums hervor. Es fragte sich nun, was für pathologische Veränderungen der Textur des Knochen- und Knorpelgewebes diesen Störungen zu Grunde liegen.

Aufschluss darüber sollte die mikroskopische Untersuchung geben. Ich machte daher durch die in Versuch 4 und 6 operirten und entkalkten Tibien mit dem Rasirmesser in der Weise Schnitte, dass die letzteren, der Längsaxe des Knochens entsprechend, den ganzen Epiphysenknorpel mit dem daranstossenden Theile der Dia- und Epiphyse in dünne Scheiben zerlegten und somit zu vortrefflicher Ansicht brachten. Auf jedem Schnitte war also in der Mitte der Epiphysenknorpel, rechts und links oder resp. oben und unten die angrenzenden Knochentheile zu sehen. Die zuerst entkalkten Knochen wurden in Alkohol aufbewahrt. Die Schnitte wurden mit carminsaurem Ammoniak gefärbt und dann in Farants'sche Lösung eingeschlossen. Von besonderer Wichtigkeit war es natürlich, die ganze Verknöcherungszone zur Anschauung zu bringen. Es zeigten sich nun vom Normalen sehr abweichende Bilder. Während an den unverletzten Theilen des Knorpels die normalen Semmelreihen der Knorpelzellen in schönster Regelmässigkeit zu sehen waren, und auch die Verknöcherungszone wie gewöhnlich den allmäligen, auch im Allgemeinen säulenförmigen Uebergang in Knochen- und Markgewebe zeigte, waren die daranstossenden, von der Durchschneidung oder Durchbohrung betroffenen Partien ganz abnorm. Die Regel-

mässigkeit der Semmelreihen ist aufgehoben; einzelne Reihen sind noch erhalten, dazwischen liegen aber die Knorpelzellen in buntem Wirrwarr durcheinander. Die Kerne der Knorpelzellen sind sehr gewuchert, die Kapseln sind nicht mehr zu erkennen, und die ganze Masse des kernhaltigen Gewebes mit theils homogener, theils schwach faseriger Grundsubstanz durchbricht wie ein grosser Balken oder Zapfen (Tafel VII. VIII. Fig. 4) von der Epiphyse aus die ganze Dicke des Knorpels und setzt sich in die Diaphyse fort; am oberen und unteren Ende wachsen aber von beiden Seiten aus Knochenbalken (Tafel VII. VIII. Fig. 4, a. b.) in den Zapfen hinein und von der normalen Verknöcherungszone ist nichts zu sehen. Figur 4, welche nach einem Schnitt von der im Versuch 4 beschriebenen Tibia gezeichnet ist, zeigt diese Verhältnisse wohl recht deutlich. An einer anderen Stelle desselben Knorpels sehen wir aber, dass vollständige Knochenbalken bereits den Epiphysenknorpel durchsetzen und also schon Synostose zwischen Dia- und Epiphyse sich ausgebildet hat, wie dies in Figur 5 abgebildet ist.

Von den Präparaten, die mir Schnitte durch die in Versuch 6 mit Nadeln durchbohrten Epiphysenknorpel lieferten, ist eines in Figur 6 bei 50maliger Vergrösserung abgebildet. Hier hatte also der Reiz beständig fortgedauert, und dem entsprechend sind die Veränderungen auch bedeutender. Der grosse freie Raum (g) in der Mitte der Zeichnung entspricht der Stelle, wo 2 Nadeln gelegen hatten. Er ist der Querschnitt einer Höhle, die mit Bindegewebe ausgekleidet ist (Fig. 6 h). Man sieht, wie dicht daneben in grosser Ausdehnung der Epiphysenknorpel ganz fehlt und durch ein Maschenwerk von Knochenbalken, welche noch einen kleinen Rest zurückgebliebenen Knorpels (Taf. VII. VIII. Figur 6 .f) umfassen, ersetzt ist. Dicht daneben ist aber eine Stelle des Knorpels kolossal gewuchert gegen die Diaphyse hin, woselbst die gewucherte Masse eine kolbige Anschwellung (k) auf dem Durchschnitte zeigt. Auf allen Schnitten sieht man, wie auch in den Zeichnungen angedeutet ist, neben den entweder durch Knochenbalken oder durch Zellen- und Kernwucherung durchbrochenen Stellen des Knorpels sehr verstärkte Knochen- und Markraumbildung. Grosse Markräume und Knochenbalken (Tafel VII. VIII. Fig. 5. d, Fig. 6. b) treten bis dicht an die geschwollenen Zellen des Epiphysenknorpels heran und gewähren ein groteskes, von der normalen Verknöcherungszone ganz abweichendes Bild. Um alle die einzelnen Verschiedenheiten, die sich auf den Schnitten darstellen, deutlich wiedergeben zu können, müsste ich Hunderte von Zeichnungen anfertigen. Ich will daher als das

Wesentlichste nur Folgendes anführen, was sich mir als Vorstellung von den Processen aufgedrängt hat.

Die pathol. Veränderungen in Knochen und Knorpel sind sehr verschieden. An einigen Orten findet entschieden nur eine Steigerung des physiologischen Verknöcherungsmodus statt und zwar in der Weise, dass sich die Verknöcherung nicht auf die gewöhnliche Zone beschränkt, sondern höher und schneller zur Basis — sit venia verbo — des Knorpels nach der Epiphysengrenze hin vorschreitet. Dabei beobachtet man auch zwei verschiedene Vorgänge; an einigen Stellen nämlich treten die Knorpelzellen in Gruppen zusammen, die Kapseln schwinden, die Kerne theilen sich, umgeben sich mit neuem Protoplasma und werden theils zu Markzellen, theils zu Osteoblasten, welche sich in den neugebildeten Markraum anlegen und nun den neuen Knochen der Umgebung bilden helfen; oder die in einer Reihe liegenden Knorpelzellen verschmelzen unter einander und auch oft mit nebenanliegenden Reihen und es entstehen so langgezogene Markräume, zwischen denen sich der neue Knochen bildet (Taf. VII. VIII. Fig. 5 u. 4). Endlich scheint aber auch an vielen Stellen eine ganz directe Verknöcherung des Knorpels stattzufinden, indem die Knorpelkapseln schwinden, die Zellen sich direct zu Knochenzellen umformen, während die Intercellularsubstanz verkalkt und ein leicht gestreiftes Ansehen gewinnt.

An andern Stellen hat es mir den Eindruck gemacht, als ob die Processe von den normalen mehr abweichend seien. Wenn ich mir nicht eben dessen bewusst wäre, wie grossen Täuschungen man bei der Deutung derartiger histologischer Bilder, die doch unter allen Umständen Kunstproducte sind, ausgesetzt ist, so möchte ich fast sagen, dass der Knorpel activen Antheil an den patholog. Vorgängen zu nehmen scheint. Die Annahme einer sehr bedeutenden Kernwucherung der Knorpelzellen, deren Kapseln schwinden, wird wenigstens nahe gelegt; an den Grenzen dieser gewucherten Massen, welche den Epiphysenknorpel an einigen Stellen sehr verbreitert erscheinen lassen, sieht man oft lange Züge von Spindelzellen und nebenbei förmlich gestreiftes oder lockiges Bindegewebe. Dieses Gewebe scheint dann nachträglich zu verkalken und sich endlich zu Knochengewebe umzuformen. Dieses letztere verbindet sich mit den von der Epiphyse aus vorwachsenden, durch directe Verknöcherung des Knorpels entstehenden Knochenbalken (Tafel VII. VIII. Fig. 5.) zu zusammenhängendem Knochengewebe, das seitlich von den noch erhaltenen Theilen des Epiphysenknorpels begrenzt wird.

Bilder, welche eine Einwanderung von weissen Blutkörperchen

wahrscheinlich machen könnten, habe ich nicht mit Sicherheit gesehen. So wenig ich mich auch für berechtigt halte, daraus den Schluss zu ziehen, dass eine solche Einwanderung, die doch erwiesenermaassen bei Entzündungen der Gewebe eine so hervorragende Rolle spielt, nicht stattfinde, so will es mir doch fast scheinen, dass sich bei diesen, offenbar entzündlichen Vorgängen im Knorpel die Elemente des letzteren wesentlich betheiligen. Eine deutliche Schwellung und Vergrösserung der Knorpelzellen nebst Kerntheilung und Verlust der Kapseln glaube ich wenigstens gesehen zu haben und nicht unwahrscheinlich machen es mir, wie gesagt, die vielen mikroskopischen Bilder, die mir vorliegen, dass die Knorpelelemente theils direct Knochen und Knochenzellen, theils Bindegewebe, Markzellen, Osteosblasten liefern.

Die ersten Anfänge der Knorpelentzündung und Knorpelentartung glaube ich an Schnitten zu erkennen, die ich aus der Tibia eines Kaninchens gewonnen habe, das 4 Tage nach dem Einstossen der Nadeln starb. Die Nadeln waren indessen nicht durch den Knorpel selbst gedrungen, sondern lagen dicht neben ihm, ihn fast berührend, in der Epiphyse. Die Schnitte durch diesen Knorpel zeigten denselben, im Vergleich mit Schnitten aus der Tibia des andern gesunden Beines desselben Thieres, merklich verbreitert, die Knorpelzellen vergrössert, die Kerne aufgequollen und getrübt; dabei grenzt sich die Schicht des Epiphysenknorpels in eigenthümlich scharfer Weise gegen die Verknöcherungszone der Diaphyse ab; während bei dem gesunden Epiphysenknorpel dieser Uebergang sehr allmälig und nicht so markirt ist. Bei dem ersteren ist ferner die regelmässige säulenartige Anordnung der Markräume dem jungen Knochen verloren gegangen, und durch zellenreiches Markgewebe ersetzt, zwischen welchem nur vereinzelte Knochenbalken hervortreten.

Doch muss ich mich mit diesen wenigen Andeutungen begnügen, da ich leider nicht in der Lage bin, diese Vorgänge, die für die Erkenntniss der noch so vielfach dunklen pathologisch-histologischen Verhältnisse bei Knorpelentzündung gewiss von Bedeutung und Interesse sind, weiter verfolgen zu können. Ich muss das vorläufig anderen, günstiger situirten und besseren Kräften überlassen.

Kommen wir schliesslich auf den Punkt, von dem wir ausgegangen sind, zurück, so sehen wir also, dass durch Reizung oder Zerstörung des Epiphysenknorpels der Tibia dieselbe in ihrem Längenwachsthum in beliebiger Weise gehemmt werden kann. Da wir nun in diesen Fällen finden, dass dort, wo das Wachsthum

zurückgeblieben ist, der Epiphysenknorpel degenerirt ist, oder ganz fehlt, indem er durch gewucherte Zellen und Bindegewebe oder Knochenbalken, welche Epi- und Diaphyse direct verbinden, ersetzt ist, so können wir uns, glaube ich, den Schluss erlauben, dass das Längenwachsthum der Tibia von Kaninchen von der Integrität des Epiphysenknorpels abhängig ist; dass es sofort gestört wird, d. h. der Knochen im Wachsthum zurückbleibt, wenn Entzündung und Eiterung des Knorpels und Synostose der Knochensegmente eintritt. Das Wachsthum wird gleichmässig gehemmt, wenn der ganze Knorpel in den Bereich der pathol. Veränderung gezogen ist, ungleichmässig dagegen gehemmt, wenn nur ein Theil des Knorpels afficirt ist; und in diesem letztern Fall erleidet der Knochen ganz bestimmte und recht erhebliche Deformationen. Der Knochen bleibt dann an der inneren oder äusseren Seite zu kurz. Wie lebhaft auch von dem unteren Epiphysenknorpel, nicht allein von dem oberen, das Längenwachsthum der Tibia beeinflusst wird, zeigt der Versuch 5 mit Fig. 3 (Tafel VII) recht deutlich.

Wenn es endlich erlaubt ist, vom Kaninchen auf den Menschen Schlüsse zu ziehen, so erscheint es nach vorliegenden Versuchen doch gewagt, wenn manche Autoren meinen, das Wachsthum einer resecirten Extremität bei kleinen Kindern sei wenig gefährdet, wenn nur wenigstens ein Theil des Epiphysenknorpels zurückbleibe. Denn an der Stelle, wo der Epiphysenknorpel fehlt, wächst der Knochen jedenfalls nicht in dem Maasse, als dort, wo der Knorpel erhalten ist. Wenn also im günstigsten Falle auch das ganze Wachsthum nicht aufgehoben wird, so wird doch der Knochen nach der einen oder der anderen Richtung hin deformirt, ein Gewinn, dessen Werth wohl gewiss mindestens zweifelhaft genannt werden kann.

Von Interesse sind endlich noch die Versuche, in denen das Wachsthum keine Beeinträchtigung erfahren hatte, weil die Nadeln nicht in den Epiphysenknorpel, sondern unterhalb desselben in den Knochen eingedrungen waren und eine Zeit lang gelegen hatten. Könnte nicht vielleicht daraus die Erscheinung erklärt werden, dass bei Kindern, die lange an Necrose leiden, in einer Gegend, welche dem Epiphysenknorpel entspricht, oft doch kein Kürzerbleiben der afficirten Extremität bemerkt wird. Vielleicht ist da der Epiphysenknorpel ganz gesund und nur scheinbar afficirt, weil der Krankheitsprocess nur bis in seine Nähe heranreicht, ihn aber nicht wirklich angreift.

Auf die Besprechung mancher anderen Fragen und Betrachtungen, die sich an die geschilderten Experimente anknüpfen lassen,

muss ich indessen verzichten, da dieselben doch nur relativen Werth haben könnten und uns zu weit in das Gebiet der Hypothesen führen würden. Ich hoffe indessen späterhin doch noch Gelegenheit zu haben, diese Untersuchungen weiter fortführen, weiter ausdehnen und genauer detailliren zu können.

Mannheim, Januar 1873.

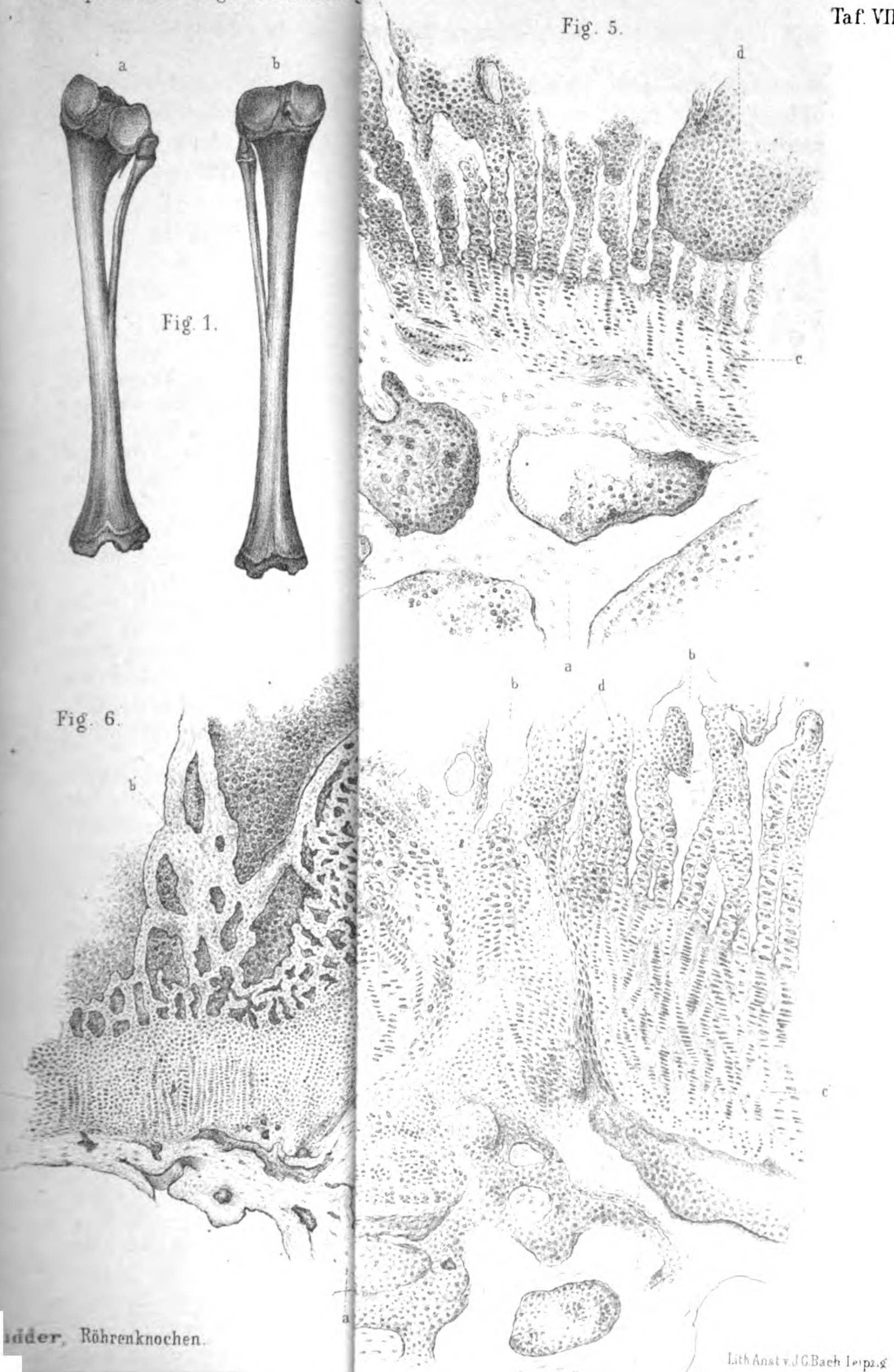
Erklärung der Figuren.

Fig. 1. Unterschenkelknochen vom Kaninchen, das zum Versuch 3 benutzt wurde. a) Die deformirte rechte Tibia, mit der gekrümmten Fibula an der äusseren Seite; zwischen dem tieferstehenden Condylus externus und der Epiphyse der Fibula ist die nach hinten vorstehende Nadelspitze angedeutet. Die Nadeln haben 28 Tage im Epiphysenknorpel gelegen. b) Gesunde, linke Tibia mit Fibula. An dem unteren Ende beider Knochen sind die unteren Epiphysenlinien durch zwei aneinander stossende hellere und dunklere Linien angedeutet. Hinteransicht.

Fig. 2. Unterschenkelknochen vom Kaninchen, das zum Versuch 2 benutzt wurde. Vorderansicht. a) Deformirte rechte Tibia; Condylus internus tieferstehend; daselbst die 4 Nadeln durch dunklere Punkte an der Epiphysenlinie bezeichnet; die Nadeln haben 44 Tage gelegen. Die oberen und unteren Epiphysenlinien sind angedeutet am kranken Beine wie an b) der gesunden, linken Tibia.

Fig. 3. Unterschenkelknochen vom Thiere, das im Versuch 5 beschrieben ist. Vorderansicht. Deformirte rechte Tibia mit der gekrümmten Fibula an der äusseren Seite. An dem tieferstehenden Condylus externus sind 3 aus der Epiphysenlinie vorragende Nadelköpfe angedeutet. Der Malleolus externus dagegen steht höher als der Malleolus internus und sind die in der äusseren Hälfte des unteren Epiphysenknorpels steckenden Nadelköpfe bezeichnet. In dem oberen Epiphysenknorpel haben die Nadeln 66 Tage, in dem unteren 52 Tage gelegen.

Fig. 4. Schnitt durch den verletzten Epiphysenknorpel des zu Versuch 4 benutzten Thieres. Vergrösserung 150mal, etwas verkleinert gezeichnet. a) Knochenbalken der Epiphyse, entgegenwachsend den b) Knochenbalken der Diaphyse. Zwischen beiden das den Knorpel durchbrechende, wuchernde Gewebe, das in seiner Mitte noch einzelne Reihen von Knorpelzellen hat, an den Rändern mehrere in streifiger Grundsubstanz liegende spindelförmige und anders geformte Zellen zeigt. Zu beiden Seiten c) der Epiphysenknorpel, dessen Knorpelzellen und Semmelreihen Unregelmässigkeiten zeigen und in d) Markraumbildung übergehen. Zwischen den Markräumen der erste Beginn der Knochenbildung.



Lith. Anst. v. J. G. Bach Leipzig


LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Fig. 5. Derselbe Epiphysenknorpel wie in Fig. 4; an einer anderen Stelle. Vergrösserung dieselbe. a) Knochenbalken der Epiphyse, direct zusammenhängend mit den b) Knochenbalken der Diaphyse, daneben Zellenwucherung und veränderte Anordnung der Zellen des anstossenden c) Epiphysenknorpels. d) Ein grosser, bis nah an den Knorpel heranreichender Markraum.

Fig. 6. Schnitt durch den verletzten Epiphysenknorpel des zum Versuch 6 gebrauchten Thieres. Vergrösserung 50mal. a) Knochenbalken der Epiphyse, an einer Stelle f) eine Partie des Knorpels, welche gleichsam versprengt ist, umfassend. Im Uebrigen zwischen den Knochenbalken, wie bei den vorhergehenden Figuren, die mit zelligen Elementen versehenen Markräume. b) Knochenbalken der Diaphyse, zum Theil sehr stark und reichlich bis an den Knorpel herantretend. c) Epiphysenknorpel. g) Hohlraum, in dem zwei Nadeln gelegen hatten; derselbe ist mit fasrigem Bindegewebe ausgekleidet, das sich an einer Stelle h) von der Wand abgehoben hat. k) Stark gewucherte, kolbenförmige Knorpelmasse, von den Knochenbalken der Epiphyse bis dicht an den Hohlraum g) heranreichend; an den Seitenrändern directe Verknöcherung des gewucherten Gewebes.

XIII.

Ueber die Abhängigkeit phthisischer Lungenerkrankung von primären Kehlkopfaffectionen

von

Dr. Julius Sommerbrodt,
Privatdocent an der Universität Breslau.

Hierzu Tafel IX.

Jeder, der den Krankheiten der Athmungsorgane einigermassen seine Aufmerksamkeit zuwendet, wird nicht ganz selten Kehlkopferkrankungen beobachten, welche als chronisch-katarrhalische oder entzündliche Processe mit oder ohne Geschwürsbildung zunächst durch ihre Hartnäckigkeit gegen therapeutische Maassnahmen auffallen und verdächtig werden, bei denen aber eine sorgfältige Untersuchung der Lungen auch nicht die mindesten Anzeichen für eine Miterkrankung derselben giebt. Wenn dann nach halb- oder einjährigem und manchmal nach längerem Bestehen endlich Erkrankung der Lungenspitzen erkennbar wird, so erscheint es als eine gewaltsame Verdrehung der Thatsachen, wenn man behauptet, — wie das seit Laennec so oft geschehen ist — dass die Erkrankung der Lungen dennoch als das Primäre und nur als ein durch die Mangelhaftigkeit unserer physikalisch-diagnostischen Hülfsmittel lange Zeit latent Gebliebenes betrachtet werden müsse.

Gegen diesen Satz, den schon Andral vergeblich bekämpfte, hat in neuerer Zeit Waldenburg in seinem Werk über Tuberculose etc. in bestimmterer Weise sich ausgesprochen. Er hält für wahrscheinlich, dass primäre Laryngitis — entweder durch einfache Fortsetzung des entzündlichen Processes auf die Bronchien, oder durch den Reiz, welchen hinabfliessender Eiter und Schleim in den

Bronchien veranlasst und dadurch Entzündungsherde setzt, oder dadurch, dass der Detritus ulcerativer Laryngitis oder Perichondritis resorbirt wird — secundär zu phthisischer oder tuberculöser Lungenerkrankung Veranlassung geben könne.

Auch Lebert habe ich wiederholt sich dahin äussern hören, dass er vom klinischen Standpunkte solche Abhängigkeit als vorhanden annehmen müsse.

Ueber denselben Gegenstand hatte Herr Prof. Buhl in München kürzlich die Güte, mir in einer privaten Mittheilung zu schreiben: „auch ich kann bestätigen, dass Kehlkopfgeschwüre häufig der Lungenphthise vorausgehen. Ich sehe darin theils einen Beweis für die Möglichkeit, dass, wie andere Dinge, auch abgestossener Geschwürsdetritus aus dem Kehlkopf durch Aspiration in die Lunge transportirt werden, woselbst sie als in Zersetzung begriffene Substanzen und gröbere Partikelchen wohl Desquamativ-Pneumonie hervorrufen können, theils würde ich bei vorhandener phthisischer Constitution nichts Wunderbares darin erblicken, wenn die Affection statt in den Lungenspitzen oder in dem peribronchialen Gewebe einmal im mukösen oder submukösen Stratum des Kehlkopfes begönne."

Immerhin sind nur wenig Stimmen zu Gunsten solcher Anschauungen laut geworden; ein stringenter Beweis, dass diese doch bisher nur in mannigfachster Weise supponirte Abhängigkeit der Lungenerkrankung von primären Kehlkopfaffectionen in der That besteht und ein Nachweis, wodurch sie vermittelt wird, — existirt bis jetzt noch nicht.

Die Absicht diesen Beweis, der unzweifelhaft von praktischer Wichtigkeit sein müsste, wenn möglich beizubringen, lag meinen im Januar 1872 im hiesigen physiologischen Institut begonnenen experimentellen Untersuchungen, die ich erst im October wieder aufnehmen konnte, zu Grunde, und lege ich nun die gewonnenen Resultate im Folgenden nieder.

Die Untersuchungen über die Aetiologie der Lungenschwindsucht gipfeln fast alle in dem Satze, dass eine constitutionelle Anlage des Individuums die Hauptbedingung für das Auftreten der Phthise sei. Diese Constitution definirt Buhl in seinen im vorigen Herbst erschienenen Briefen über Lungenentzündung etc. (XI. Brief) „als die Neigung der organisatorischen Thätigkeiten eines Individuums auf geringe Reize durch ungewöhnlich zellenreiche, entzündliche Exsudate zu antworten." —

„Um die Constitution völlig zu charakterisiren ist die Verkäsung der Exsudate anzuführen.“

Kaninchen sind Thiere, auf welche diese Charakteristik in auffälliger Weise passt, wodurch sich ihre vielfache Benutzung zu Versuchen behufs experimenteller Erzeugung von Tuberculose und dieser verwandten Krankheiten rechtfertigt.

Auch ich benutzte zu meinen Versuchen nur Kaninchen, und nur zur Vergleichung stellte ich auch 3 Experimente an Hunden, die eine durchaus andere Constitution haben, jenen gegenüber. —

Um einen chronischen Entzündungsreiz mit Geschwürsbildung im Kehlkopf oder dem oberen Theile der Trachea anzubringen, habe ich den Kaninchen allermeist ohne Hautschnitt mittelst einer gekrümmten Nadel feinen ausgeglühten Eisendrath, wie ich ihn zur Operation der Kehlkopfpolypen mit der Schlinge benutze, durch den Kehlkopf resp. den oberen Theil der Trachea in einfacher oder auch doppelter Lage gezogen und daselbst leicht geknotet liegen gelassen. Bei einzelnen Thieren hatte ich gleichzeitig mit dem Drath ein oder zwei Seidenfäden eingelegt.

Die kleine Operation wird relativ gut vertragen und giebt nur in seltneren Fällen zu einer sehr acuten Erkrankung Veranlassung. Indess sind mir eine Anzahl von Experimenten dadurch missglückt, dass ich zugleich den Oesophages durchstochen hatte, wodurch es zu Eintritt von Futterbrei, resp. Mundflüssigkeit in die Trachea und zu rasch tödtender Pneumonie, wie nach Durchschneidung der Vagi, kam, oder dadurch, dass manchmal bei mehr quer durch den Larynx gelegter Schlinge eine Schleimhautschwellung eintrat, welche ziemlich rasche Erstickung herbeiführte.

Von den Versuchsthieren, bei denen das Experiment ein reines war, habe ich eine Anzahl 4—10 Wochen leben sehen; der früheste Termin spontanen Todes war drei Tage nach der Operation. Alle Versuchsthiere frassen bis zum letzten Tage, magerten jedoch schon in den ersten 8 Tagen meist beträchtlich ab. Es war unverkennbar, dass die einzelnen Thiere eine durchaus verschiedene Empfindlichkeit gegen den angebrachten Reiz bekundeten, insofern nahezu gleiche Wirkungen, wie wir später sehen werden, nach sehr verschiedenen Fristen constatirt wurden. — Eine Anzahl von Thieren tödtete ich selbst 6—32 Tage nach der Operation.

An der Operationsstelle fanden sich in den ersten 8—10 Tagen keine käsigen Herde im Unterhautzellgewebe um den Drath, später immer dergleichen von Erbsen- bis Haselnussgrösse. Wenn der Drath, wie dies auch mehrmals aus Versehen vorkam, nicht

durch die Trachea oder den Larynx gelegt war, fehlten die käsigen Herde (mit Ausnahme eines Falles) auch bei längerem Bestehen, (bis zu 2½ Monaten).

Die Schleimhaut des Larynx zeigte immer starke Entzündungsröthe und Schwellung, wenn der Drath im Larynx selbst lag; einmal fand ich neben demselben aus der Morgagnischen Tasche herauskommend einen runden, hanfkorngrossen, derbgestielten Polypen mit glatter und mit Gefässramificationen versehener Oberfläche. Um den Drath herum bestand stets Eiterung. Lag der Drath im oberen Theile der Trachea, so war der Larynx selbst zwar weniger, aber stets mitentzündet. — In der Trachea war die Schleimhaut um den Drath herum stets in ein flaches Geschwür bis zu Linsengrösse und darüber verwandelt, bei längerem Bestehen der Knorpel blossgelegt. Die Trachealschleimhaut zeigte sich im Allgemeinen theils mässig, theils bis ins Bläuliche gehend geröthet. In den ersten 8—10 Tagen stieg bei mittlerer Geschwindigkeit des Verlaufes die Gefässinjection der Trachealschleimhaut etwa bis in die Nähe der Bifurcation abwärts. Die grossen Bronchien zeigten nie so starke Röthung als die Trachea. Die Dauer der Erkrankung war übrigens nicht von bestimmtem Einfluss auf das Aussehen der Trachea; ich fand sie am 7. und auch am 34. Tage blauroth.

In allen Fällen waren die Lungen erkrankt, wenn dies auch bei einzelnen Thieren selbst am 10., 17., 32. Tage makroskopisch noch nicht zu sehen war. Bei ausgesprochener Erkrankung aber boten die Lungen im Allgemeinen folgendes Bild:

Die Pleurasäcke leer, manchmal unter der Pleura Ecchymosen, nur selten grössere Trübungen. Gröbere anatomische Veränderungen wurden vorzugsweise in der oberen Hälfte der Lungen beobachtet; am häufigsten war der rechte obere und mittlere, demnächst beide obere, einmal auch der rechte mittlere allein charakteristisch afficirt. In solchem Falle erschien der kranke Lappen braunroth gefärbt, und mit gelbröthlich marmorirten Partieen durchsetzt; indess nur einmal bei 34tägigem Bestehen war die Affection in ganz gleichmässiger Weise über den durchaus luftleeren Lappen verbreitet. In den anderen Fällen bestand in demselben Lappen, bald ausgesprochen in der oberen, bald in der unteren Hälfte, hochgradiges Emphysem. Auf Durchschnitten zeigten sich solche Lappen constant im Buhl'schen Sinne lobulär erkrankt, d. h. es wechselten luftleere Partien mit normal lufthaltigen oder emphysematös veränderten ab. Der Durchschnitt zeigte ferner — neben gleichmässig braunrothen, verdichteten oder gelbröthlich marmorirten Partien —

meist auf das Deutlichste eine schönmarkirte dendritische Zeichnung der feinsten Bronchien, und zwar weisser und breiter, als dies irgend im normalen Zustande vorkommt.

Lungenlappen, bei denen der Process weniger vorgeschritten war, wie bei einigen unteren Lappen, erschienen mangelhaft eingesunken, im Allgemeinen derber und blutreich, aber immer noch genügend lufthaltig. Nur in dem Falle, dass die gewöhnliche croupöse Pneumonie das Bild complicirte, waren die unteren Lappen stark mitafficirt.

Gebilde, welche ich irgend wie als Tuberkel hätte ansprechen können, habe ich auch bei längerem Bestehen der Krankheit nicht beobachtet.

Die Muskeln der Thiere, inclusive Herz, sahen stets sehr blass aus und erwiesen sich als fettig degenerirt. An den übrigen Organen wurde niemals etwas Bemerkenswerthes gesehen; nur fanden sich an einigen Thieren, welche nach längerer Erkrankung starben, Ecchymosen in der Magenschleimhaut.

Die mikroskopische Untersuchung der grossen Bronchien und Lungen bot die Zeichen einer in allen Fällen von Dratheinlegung in den Kehlkopf sich wiederholenden, ganz bestimmt charakterisirten Erkrankung dar. Innerhalb der ersten 5—10 Tage, auch wenn die Lungen makroskopisch noch nicht verändert waren, zeigten schon die feineren Bronchien besonders der oberen Lappen, und zwar wiederum am deutlichsten diejenigen Bronchial-Aeste, denen die Knorpel zum grossen Theil oder ganz fehlen, geschwellte Schleimhaut und im submukösen Gewebe einzelne Eiterzellen, welche strichweise oder versprengt die bindegewebige, faserige Grundlage des Bronchial-Rohres durchsetzen und in grosser Zahl und Dichtigkeit sich im peribronchialen Gewebe anhäufen. Die in Carmin gefärbten Schnitte aus so frühen Stadien lassen dann schon makroskopisch das Lumen des feineren Bronchus von einem weissen Ringe und diesen wieder von einem lebhaft roth imbibirten (die Zone der reichlichen Eiterzellen) umgeben erscheinen, während das Lungengewebe noch durchaus lufthaltig und unverändert aussieht und ist. An Stellen, wo vom Knorpelringe noch ziemlich viel vorhanden ist, sieht man aus dem submukösen Gewebe durch die Lücken des Knorpelringes ganze Züge von aneinander liegenden Lymphzellen ins peribronchiale Gewebe sich hinausziehen. Je weiter man aufwärts nach der Trachea zu kommt, desto mehr ist lediglich Schleimhaut und submuköses Stratum der Sitz einer mit spärlicher Eiterzellenbildung verbundenen patholog. Veränderung; je weiter man

in den Lungen abwärts nachsucht, desto mehr ist die ganze Umgebung des Bronchius mit Lymphellen durchsetzt; hier ist dann auch die Schleimhaut des Bronchius manchmal streckenweise ganz von der Unterlage abgehoben.

In vorgerückteren Stadien der Erkrankung findet nun in deutlichster Weise von diesen Centren aus (Tafel IX. Fig. 1) das Fortschreiten des Processes in der Weise statt, dass in die angrenzenden Septa der Alveolen sich die Infiltration mit Lymphzellen unter gleichzeitiger sehr beträchtlicher Verdickung der interalveolären Septa hineinerstreckt. Entsprechend dieser Art der Ausbreitung nimmt es nicht Wunder, dass ganz normale Partien von interalveolärem Gewebe unter Umständen dicht an bereits in der vorher geschilderten Weise veränderte Septa angrenzen und dass die Erscheinungen zwischen zwei erkrankten benachbarten kleinen Bronchialästen am ausgesprochensten sind. Die Septa haben hier manchmal die 3—5fache Dicke des Normalen.

Mit diesem Eindringen des Processes in die Septa, das eigentliche Parenchym der Lunge, beginnt ein den Luftgehalt der Alveolen vermindernder Vorgang. Es werden nämlich in immer steigender Progression die Alveolarepithelien in die Alveolen abgestossen, so dass letztere schliesslich von jenen ganz erfüllt werden. (Tafel IX. Fig. 2.)

Diese desquamirten Epithelien, welche über grosse Strecken, wie ich einmal sah, über einen ganzen Lappen den alleinigen Inhalt der Alveolen ausmachten, so dass man hier in der That den von Thierfelder und Ackermann eingeführten Ausdruck „epitheliale Hepatisation“ verwenden könnte, — während seltener Beimengung von Schleim und Eiterzellen oder Ausfüllung einzelner Alveolengruppen ganz mit Eiterzellen beobachtet wird, — diese desquamirten Epithelien erscheinen als grosse, rundliche Zellen mit krümlich-trübem Inhalt, fast immer nur mit einem, aber deutlichen, grossen Kerne und einem, selten mehr, Kernkörperchen. Bei längerem Bestehen der Krankheit backen diese Zellen vielfach zu ganzen Conglomeraten zusammen.

Dafür, dass die bisher geschilderten Vorgänge sich in der That in dieser Aufeinanderfolge entwickeln, sprechen mir eine Reihe mikroskopischer Bilder, in denen ich eine Alveole mit grossen Alveolarepithelien vollgepfropft sah, auf welchen in der dahin führenden letzten und feinsten Verzweigung des Luftweges offenbar von der Bronchitis stammende Eiterzellen in dichter Füllung aufsassen. Es wird dadurch klar, dass der die Desquamation in die Alveole

bewirkende parenchymatöse Entzündungsvorgang eher stattfand, als Bronchialsecret in die Alveole gelangt war. — Die Querschnitte vieler feinster Bronchien zeigten oft dichte Auffüllung mit Eiterzellen. —

Bei noch längerem Bestehen des Processes konnte man die in den Septis vorschreitende Eiterinfiltration bis unter die Pleura verfolgen; auch das adventitielle Gewebe der Gefässe enthielt dann Lymphzellen in grösserer Menge. Letzteres habe ich aber auch manchmal schon in relativ früheren Stadien bei mehr acut verlaufendem Process constatiren können.

Obwohl ich die Hauptcharakteristika des geschilderten Processes schon nachweisen konnte, ehe es an der Operationstelle zu käsigen Abscessen im Unterhautzellgewebe gekommen war, so halte ich es doch für nöthig, — um den Einwand gänzlich auszuschliessen, dass die käsigen Herde vielleicht hier einen bestimmenden Einfluss auf die Lungenerkrankung gehabt haben können, — die mikroskopischen Beobachtungen hier anzufügen, welche ich an Lungen gemacht habe, die mir Herr Privatdoc. Dr. Gscheidlen freundlichst zur Disposition stellte.

Derselbe hatte im Verfolg anderer Zwecke Kaninchen durch Einlegung von Korkstückchen oder Muskelfleisch unter die Haut des Rückens käsige Abscesse gemacht, in die er in einzelnen Fällen auch noch faulende Flüssigkeiten einspritzte. Diese Thiere gingen nach 2—2½ Monaten zu Grunde und zeigten dann in den meisten Fällen die Lungen deutliche Erkrankung. Einmal handelte es sich hierbei um lobäre croupöse und käsige Pneumonien; mehrmals jedoch war das mikroskopische Bild ein meinen oben geschilderten nicht unähnliches. Die genauere Betrachtung dieser Fälle ergab jedoch sehr wohl charakterisirte Unterschiede. Auch hier erschienen zwar die Alveolensepta verdickt, die Alveolen ziemlich reichlich mit desquamirten Epithelien gefüllt; die letzteren aber boten ein anderes Bild dar, als die in unseren Thieren gesehenen. Sie tragen nämlich deutlichst das Gepräge der Proliferation; fast alle zeigten vielfache Kerne und Kerntheilungen, sowie überhaupt viel junge Zellenformen vorhanden waren; in vielen Zellen bemerkte man auch kleine schwärzliche Pigmentkörnchen. Die Septa enthielten nur spärliche Lymphzellen; indess fanden sich die letzteren doch ziemlich oft in den Alveolen.

Die bei meinen Versuchen constatirte Veränderung der Bronchien, insbesondere die ganz charakteristische Infiltration des peri-

bronchialen Gewebes, habe ich bei den Gscheidlen'schen Thieren nicht gesehen.

Ausser den zahlreichen Versuchen an Kaninchen habe ich auch 3 Hunde zu gleichen Experimenten benutzt.

Dem ersten wurde am 13. November 1872 ein Fadenbändchen durch den unteren Kehlkopfabschnitt gelegt; ich tödtete ihn am 21. November. Um die Stichstellen resp. das Fadenbändchen bestanden kleine Geschwüre mit wallartig erhobenen Rändern, in deren Umgebung mässige Injection der Trachealschleimhaut; die ganze übrige Trachea war blass; nur nahe der Bifurcation zeigte sich noch eine kleine ganz locale Röthung. Die Bronchien und Lungen waren ganz gesund.

Dem zweiten Hunde legte ich am 14. November 1872 eine doppelte Drathschlinge durch den unteren Theil des Kehlkopfes; in den nächsten Tagen wurde das Thier heiser und hustete von da ab. Am 18. Januar 1873 wurde es getödtet. Der im Kehlkopf frei liegende Theil der Dräthe ragt aus dem rechten Morgagnischen Ventrikel hervor; um denselben Eiterung und Schleimhautschwellung; Trachea blass, Lunge gesund. — Im Unterhautzellgewebe um den Drath kein Abscess.

Dem dritten Hunde, einem mittelgrossen Pinscher, wurde am 11. November 1872 nach einem kleinen Hautschnitt eine Fadenbändchenschlinge durch die obere, vordere Trachealwand gelegt. Am 20. November ist das Thier sehr heiser und hat von da ab constant heftigen Husten. Am 28. November war das Fadenbändchen ausgeeitert, die Wunde amHalse vernarbt, indess der Husten fortbesteht. An demselben Tage werden 2 Dräthe und ein mit Zinnober imprägnirtes Fadenbändchen zugleich durch die obere Trachea gezogen und geknotet. Allgemeinbefinden des Hundes während der Monate December und Januar gut, im Februar geringe Abmagerung; äusserst heftiger, sehr häufiger, rauher Husten constant, obgleich im Februar auch die zuletzt eingelegte dreifache Schlinge ausgeitert und die Wunde ganz verheilt war.

Am 5. März 1873 wurde das Thier getödtet. Ernährungszustand nicht schlecht. Kehlkopf zeigt im oberen Abschnitt keinerlei Veränderung. Vorn etwas rechts unter der Cartil. cricoid. zeigt die Schleimhaut eine nabelförmige, halberbsengrosse, glatte, graurothe, an der Oberfläche geäderte Erhebung; um dieselbe mässige Injection und Schwellung der Schleimhaut.

Die Stelle der Trachea, auf welcher die beschriebene Erhebung sitzt, ist nur durch häutiges Narbengewebe gebildet; im Knorpel besteht nämlich daselbst ein unregelmässig vierseitiger Defect von mehr als Linsengrösse. Schon vom unteren Kehlkopfabschnitt beginnend zeigt die Schleimhaut der gesammten Trachea eine mächtige Verdickung, schmutzig graurothe Färbung, wulstige Längsfaltung und ist mit zähem, schleimig-eitrigem Secret bedeckt. Diese Veränderungen nehmen progressiv von oben nach unten zu. Die Wulstung der Schleimhaut wird an der Bifurcation ganz enorm, so zwar, dass die Eingänge zu den grossen Bronchien hochgradig stenosirt sind; nach dem Aufschneiden der grossen Bronchien zeigt die Schleimhaut sich in polypoider Weise gewulstet, hochgradigem état mamelonné sehr ähnlich. Diese Beschaffenheit der Schleimhaut erstreckt sich von der Bifurcation 1—2—2½ Ctm. in die Hauptbronchien abwärts und schneidet dann ganz plötzlich mit unregelmässiger Grenzlinie scharf ab. Unmittelbar an die hochgradigste Entartung der Schleimhaut stösst dann nach abwärts zu normale, dünne, weisse Schleimhaut, welche auch bis in die feinsten Verzweigungen so bleibt. Die stark pigmentirten Lungen erweisen sich sammt den feineren Bronchien als vollständig gesund, nur etwas hyperamisch. —

Das Ergebniss vorstehender Untersuchungen ist demnach folgendes:

Bei den Kaninchen, denen Drathschlingen durch den Kehlkopf gelegt wurden, entsteht an Ort und Stelle eine Entzündung der Schleimhaut mit Geschwürsbildung, welche sich mehr oder minder rasch abwärts verbreitet und in den feineren Bronchien angelangt vom submukösen Gewebe aus durch die Wand der Bronchien unter reichlicher Deponirung von Lymphzellen ins peribronchiale Gewebe und von da lobulär ins eigentliche Parenchym der Lunge, event. bis unter die Pleura kriecht. Diese Eiterinfiltration der genannten Gewebe verursacht massenhafte Desquamation von Alveolarepithelien*), welche nicht die Neigung regenerativer Thätigkeit erkennen

*) Die mir kurz vor Absendung dieser Arbeit zu Händen kommenden eben erschienenen sehr schönen Untersuchungen von Dr. Carl Friedländer (Halle) „Ueber Lungenentzündung" beweisen unter Anderem, dass auf jede beliebige Art zu Stande gekommenes Oedem der Lungen Ursache für das Auftreten abgestossener, „geschwellter Alveolarepithelien" in den Alveolen sei. Wenn ich auch mit Buhl unbedingt das die parenchymatöse Entzündung der Lungen nothwendiger Weise begleitende Oedem als Grund für die Alveolardesquamation ansehe, und auch den Satz Friedländer's, dass der Grad und die Ausdehnung

lassen, führte aber in keinem der beobachteten Fälle zu ersichtlicher Zerstörung resp. Schmelzung der Gewebspartien. Diese in den Lungen, und zwar vorzugsweise in den oberen Lappen, constatirte Erkrankung ist: eine Peribronchitis, die ich mit dem Epitheton „purulenta" bezeichnen muss, obwohl ich mir wohl bewusst bin, dass hierzu auch der Nachweis eitriger Schmelzung gehört. Ich kann indess die anderen bekannten Formen der Peribronchitis, die fibrosa oder nodosa, gar nicht mit meinen Befunden vergleichen.

Die Beobachtungen, welche ich an den Gscheidlen'schen Versuchsthieren mit käsigen Abscessen unter der Rückenhaut und consecutiven Lungenerkrankungen gemacht habe, sind mannigfaltig. Ohne hier in Details einzugehen, erwähne ich nur, dass ich, ausser lobären croupösen und käsigen Pneumonien, 2—2½ Monate nach Anlegung der Abscesse Vorgänge constatirte, welche sehr an die neuerdings von Buhl hervorgehobenen genuine Desquamativ-Pneumonie erinnern, ohne jedoch vollkommen derselben zu entsprechen.

Das Resultat der Experimente an den 3 Hunden ist lediglich folgendes: auf die örtliche Entzündung und Geschwürsbildung im Kehlkopf oder der oberen Trachea folgte nur eine Erkrankung der Laryngeal- resp. Trachealschleimhaut incl. der Bifurcationsgegend, ohne dass dieselbe irgend eine Tendenz verrieth, die Bronchien und die Lungen in Mitleidenschaft zu ziehen, selbst nicht nach 4monatlicher hochgradiger Erkrankung der Trachealschleimhaut.

Was nun unsere wichtigste Beobachtung, die Peribronchitis bei den Kaninchen, anlangt, so ist diese in solcher Selbstständigkeit bisher noch nicht experimentell erzeugt worden, indess hat über ihr Vorkommen und ihre Bedeutung beim Menschen erst im vorigen Jahre Buhl in seinen 12 Briefen an einen Freund die interessantesten Mittheilungen veröffentlicht und diese Krankheitsform, welche bis dahin vorzugsweise als eine consecutive behandelt wurde, als selbstständiges Glied in die Kette der perniciösen Lungenerkrankungen eingereiht.

---

der Anschwellung der Alveolarepithelien hauptsächlich von der Länge der Zeit abhänge, durch meine Beobachtungen bewahrheitet finde, so kann ich doch den Alveolarepithelien nicht in dem Sinne Friedländer's eine so lediglich passive Rolle zuschreiben und zwar aus dem Grunde, weil ich unbedingt je nach der Verschiedenheit der specielleren Ursachen, auch Verschiedenheiten in der Beschaffenheit und dem Verhalten der desquamirten Epithelien, besonders in Beziehung auf den Proliferationstrieb, gesehen habe.

Zur besseren Würdigung meiner experimentellen Untersuchungen und deren Resultate muss ich der Buhl'schen Mittheilungen hier etwas eingehender Erwähnung thun. Der genannte Forscher bezeichnet die purulente Peribronchitis als einen Zustand, der sich in Beziehung auf Gefahr mit jeder anderen Krankheit messen kann, und stellt sie unter der gemeinsamen Rubrik „Parenchymatöse Lungenentzündungen" mit der ihr gleichwerthigen genuinen Desquamativ-Pneumonie zusammen und damit den superficiellen, nicht parenchymatösen und deshalb bei Weitem ungefährlicheren Entzündungen — der croupösen und katarrhalischen Pneumonie — gegenüber.

Mit der anatomischen und mikroskopischen Beschreibung, welche er von der purul. Peribr. giebt, stimmen meine Befunde an Kaninchen in der Hauptsache überein. Von grossem Interesse sind die weiteren Consequenzen der Krankheit, welche Buhl beim Menschen gesehen, zu deren Zustandekommen indess die Versuchsthiere nicht lange genug zu leben scheinen.

Dahin gehört vor Allem die Bildung von Cavernen aus Vereiterung resp. retrograder eitriger Schmelzung der Endverzweigungen der Bronchien nebst den dazu gehörigen Lungenläppchen, bis der Process an einem mit Knorpelringen versehenen Bronchialast Halt machen muss.

Dahin gehört ferner das Vorkommen von Pneumo- und Pneumopyothorax. „Ich kenne keine häufigere Ursache des Pneumothorax als die purulente Peribronchitis", sagt Buhl Seite 93. Begründet wird dies durch Folgendes: Das — auch bei unseren Versuchsthieren fast immer beobachtete — lobuläre Emphysen in der Nachbarschaft der Verdichtungsherde bezeichnet Buhl als ein fast nie fehlendes Merkmal purulent. Peribronch., zustandegekommen dadurch, dass die Zugänge zu den noch luftgefüllten Alveolen oft ganz plötzlich durch Schwellung und Abhebung von bronchialen Gewebstheilen verstopft wurden. In der grossen Zerreisslichkeit solcher emphysematöser Lungenbläschen findet er den einen Grund für seine oben citirte Behauptung.

Zweitens weist er aber auf die Gefahr hin, welche in dem Umstande liegt, dass, wie wir auch bei unseren Versuchsthieren sahen, die Eiterinfiltration durch das interalveoläre bis ins subpleurale Gewebe fortkriecht, wodurch die Bedingungen für eitrig-jauchige Pleuritis und für Pneumopyothorax allerdings gegeben sind.

In Summa ist nach Buhl die purulente Peribronchitis, so wie die ihr gleichwerthige genuine Desquamativ-Pneumonie, die Grundlage der entzündlichen Phthise.

Ich kann es nicht unterlassen, hier der neuesten Mittheilung von Rindfleisch*) zu gedenken, welche er „über tuberculöse Entzündung“, insbesondere auch der Lungen, gemacht hat. Denn so gross auch die Unterschiede zwischen seinem Befunde und meinen Angaben sind, als deren wichtigsten ich nur hervorzuheben brauche, dass Rindfleisch das in die Schleimhaut, in das peribronchiale und schliesslich interalveolare Gewebe abgesetzte Product seiner „tub. Entzündung“ als ein „specifisches“ bezeichnet und charakterisirt, so schien es mir doch nicht ganz ohne Werth für die Beleuchtung der Resultate aus meinen Experimenten, dass Rindfleisch als Hauptsitz und Verbreitungsweg der „tubercul. Entzündung“ in den Lungen genau dieselben Localitäten bezeichnet, durch welche wir bei unseren Experimenten die Entzündung sich erstrecken sahen.

Im Vorstehenden findet sich, wie ich glaube, genügendes und klarliegendes Material zur Beantwortung der Eingangs gestellten Frage über die Abhängigkeit phthisischer Lungenerkrankung von primären Kehlkopfaffectionen.

Erstens steht fest, dass Kaninchen, also Thiere mit einer Constitution, welche der beim Menschen als „phthisische“ bezeichneten sehr ähnlich ist, in Folge des in den Kehlkopf resp. die obere Trachea eingebrachten chronischen Reizes stets Erkrankung der Lungen zeigten.

Zweitens, dass diese Erkrankung durchaus von denen verschieden ist, welche sonst bei Kaninchen vorkommen, oder experimentell erzeugt wurden, dass sie also in einem bestimmten Zusammenhange mit der Besonderheit des ätiologischen Momentes steht.

Drittens, dass dieser besondere genau charakterisirte Process in den Lungen eine Peribronchitis purulenta ist, von welcher wir durch andere Beobachter wissen, dass deren letzte Consequenzen die Zerstörung des Lungengewebes, die Lungenschwindsucht, zu sein pflegen.

Es ist demnach die purul. Peribronchitis als eins der Mittelglieder zwischen primärem Kehlkopfgeschwür-

*) Ueber „tuberculöse Entzündung“ von Professor Rindfleisch. Niederrh. Gesellsch. für Natur- u. Heilkunde in Bonn. Sitz. d. med. Section 18. Novbr. 1872.

und Phthisischer Lungenerkrankung durch uns aufgefunden worden.

Ganz abgesehen nun von unserer Ueberzeugung, dass auch andere Beziehungen zwischen primärer Kehlkopferkrankung und Phthisis, wie z. B. die Eingangs in der Privatmittheilung Buhl's ausgedrückten, Geltung haben, halten wir uns nach allen den Ergebnissen unserer Versuche für berechtigt, die alteingewurzelte Anschauung durchaus zu perhorresciren, nach der zur Erklärung früherer Kehlkopfaffection und späterer Manifestirung der Phthisis eine praxeistirende imaginäre, lange Zeit latent gebliebene Lungenspitzenerkrankung herbeigezogen wurde.

Dafür sind wir in der Lage, zu behaupten, dass in einer ganzen Reihe von Fällen, in denen bei Menschen von verdächtiger oder notorisch schlechter Constitution Kehlkopfleiden lange Zeit durchaus selbstständig (auch auf der Basis syphilitischer Infection) bestehen, durch die Vermittelung von purulenter Peribronchitis die Lungenschwindsucht herbeigeführt wird.

Breslau, den 1. April 1873.

Erklärung der Abbildungen:

(Tafel IX.)

Fig. 1. Schnitt durch einen kleinen Bronchus des rechten oberen Lungenlappens von einem Kaninchen, welches 10 Tage nach der Operation starb. Durchsetzung der ganzen Bronchialwand mit lymphoiden Zellen und dichteste Anhäufung derselben im peribronchialen Gewebe. — a) Knorpelfragment. — Die verdickten Septa enthalten viele Eiterzellen; — in einigen Alveolen liegen desquamirte Epithelien; in anderen Partien desselben Präparates ist letzteres in viel stärkerem Maasse der Fall. (Oberh. Zeichenprisma Linse 4. Project. auf Objecttischhöhe).

Fig. 2. Schnitt aus dem rechten mittleren Lungenlappen eines Kaninchens, welches am 34. Tage nach der Operation starb. Alveolen (b) mit desquamirten Epithelien ganz erfüllt. In dieser Weise ist der ganze Lappen gleichmässig infiltrirt und dadurch luftleer („epitheliale Hepatisation") — adventitielles Bindegewebe (a) mit lymphoiden Zellen durchsetzt, ebenso wie das interalveoläre Gewebe (c). (Oberh. Zeichenpr. Linse 5. Proj. auf Objecttischhöhe).

Fig. 1.

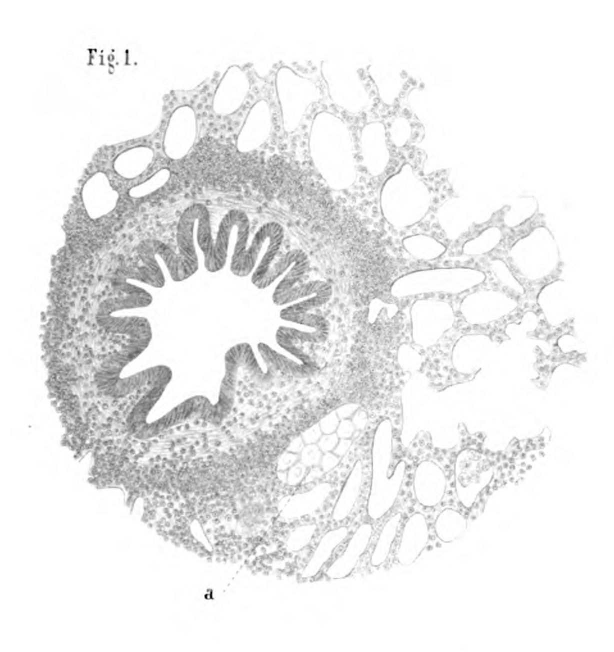
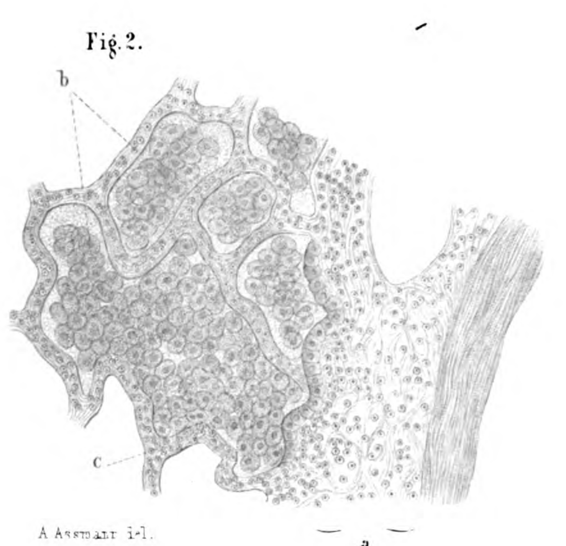


Fig. 2.



A. Assmann del.


LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

XIV.

Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Herzwirkung des Calabar nebst nachträglichen Bemerkungen über Arhythmie.

Von

Dr. H. Köhler

in Halle.

(Hierzu Tafel X.)

Die jüngst von R. T. Fraser*) veröffentlichten Untersuchungen über den Antagonismus des Atropin und Physostigmin haben die Aufmerksamkeit der Fachgenossen in gewiss hohem Grade nicht nur diesem interessanten Gegenstande im Allgemeinen zugewandt, sondern auch bei Vielen den Wunsch erweckt, diesen Antagonismus der Wirkungen des einen der genannten Gifte dem andern gegenüber (innerhalb der von Fraser ermittelten Grenzen) bezüglich der verschiedenen Organfunctionen speciell und mit Benutzung aller Hülfsmittel der modernen Toxikologie verfolgt und begründet zu sehen. Hiermit soll so wenig über Fraser's Methode der Untersuchung, als über die früheren einschlägigen Arbeiten ein absprechendes Urtheil gefällt sein. Wurden doch vielmehr äusserst wichtige Thatsachen, wie die durch Calabar hervorgebrachte Reizung der Vagusendigungen im Herzen durch Lenz**), der Antagonismus des Atropin und Physostigmin betreffs dieser Wirkung durch Arnstein und Sustschinsky***), die Paralysirung der Beschleunigungsnerven

*) R. T. Fraser, An experimental research on the antagonism between the actions of Physostigm and Atropia. Transact. of the Royal S. of Edinburgh XXVI. p. 529. 1872.

**) Lenz, Inaug.-Diss. Zürich. Centralblatt für die med Wissensch. 1865. S. 386.

***) Arnstein und Sustschinsky, Würzburger med. Unters. III S. 83. 1869.

des Herzschlages durch *Calabar* durch Röber*), der Antagonismus beider Alkaloide rücksichtlich der Pupille durch von Gräfe, Weber, Rogow etc. und derjenige hinsichtlich der Speichelsecretion durch Keuchel und Heidenhain**) Dank diesen älteren Untersuchungen zu Tage gefördert. Nichtsdestoweniger bleibt noch das vergleichende Studium der Wirkungen genannter Alkaloide auf das centrale und periphere Nervensystem, auf Respiration, Darmbewegung (*Calabar erzeugt wie Nicotin Darmtetanus*) und die Secretionen (*mit Ausnahme des Speichels*) — also immerhin noch viel zu thun übrig — ganz abgesehen davon, dass auch über die Herzwirkung des Calabar bis auf die jüngste Zeit hin unter den Autoren noch keine vollkommene Uebereinstimmung erzielt war. Auch die jüngst von Schiff***) mitgetheilten, auf Herzbewegung, Pupillenphänomene und Speichelsecretion bezüglichen Experimente bestätigen im Wesentlichen nur die von Arnstein und Sustschinsky, Rogow und Heidenhain erlangten Resultate. Nur die eine Behauptung Schiff's: *dass Calabar dem Herzen die durch Atropin verloren gegangene Empfindlichkeit für den Blutdruck wiedergebe, wovon eine periodische Pulsbeschleunigung bei hohem Ansteigen des Blutdrucks die Folge sei*", verzeichnen wir, da auf dieselbe später gelegentlich der Betrachtungen von Arhythmie zurückzukommen sein wird, an dieser Stelle.

Ich selbst war zu der Zeit, wo Fraser's epochemachende Arbeit erschien, mit Experimenten über die Antagonisten des damals von mir genau studirten *Saponin* beschäftigt. Letzteres hemmt, wie ich nachgewiesen habe†), Vagusendigungen und Hemmungscentren genau so wie Atropin. Hiernach waren im Digitalin, worüber ich vor Kurzem††) Mittheilung gemacht habe, im Calabar und im Muscarin in erster Linie, *namentlich hinsichtlich der Herzwirkung*, die Antagonisten des Saponin zu suchen. Da ich nun fand, dass dieser zwischen Saponin und Calabar thatsächlich bestehende Antagonismus *nur für Warmblüter*, nicht *für Frösche* Geltung hat, so stellte ich später Versuche in gleicher Richtung mit Atropin und Calabar (*an Fröschen*) an und fand, dass auch für diese Thiere der an

*) Ueber die Wirkungen des Cabalarextractes auf Herz und Rückenmark. Berlin 1868.

**) Heidenhain, Ueber die Wirkung einiger Gifte auf die Gl. submaxill. Pflüger's Arch. V. 309 1872.

***) M. Schiff, La Nazione 1872. 235, 236. Centralbl. f. d. med. Wissenschaft. 1873 S. 37.

†) H. Köhler: Die locale Anästhesirung durch Saponin. Halle 1873. S. 67.

††) Dieses Archiv I. 1873. 2. Heft, S. 138.

Warmblütern constatirte Antagonismus beider Alkaloide in Wegfall kommt. Diese Beobachtungen bewogen mich — mit Schiff's Untersuchungen derzeit unbekannt, — das Studium der Herzwirkung des Calabar unter Anwendung physiologischer Reagentien (combinirte Vergiftungsversuche mit Calabar und andern Herzgiften) nochmals aufzunehmen. Mussten doch diese Combinirungsversuche die Herzwirkung des Calabar in besonders stichhaltiger Weise illustriren, indem sie die Fragen: 1., ob Calabar die Vagusendigungen reizt (ein Punkt, welcher in den neuesten Handbüchern, z. B. auch dem meines vortrefflichen Freundes Th. Husemann, der von Röber (a. a. O.) gemachten Angabe, dass gen. Gift die Beschleunigungsnerven paralysirt, gegenüber unverdientermassen beinahe mit Stillschweigen übergangen worden ist), und 2., ob Calabar die musculomotorischen Ganglien des Herzens afficirt, oder nicht, zum Austrag zu bringen wohl geeignet erscheinen dürften.

Von den *Atropin-Calabar-Versuchen* würde ich, wie die Sachen jetzt liegen, keinerlei Erwähnung gethan haben, wäre nicht älteren wie neueren Beobachtern das Nichtbestehen des Antagonismus der Wirkungen beider Gifte bei Fröschen — im Gegensatz zu Warmblütern entgangen. — Dies der Grund, warum ich einige wenige auf die Wirkung des mit Calabar combinirten Atropin auf die Vagusendigungen im Herzen bezügliche Experimente an Fröschen in gebotener Kürze eingeschaltet habe. Kymographion-Curven von mit Atropin und Calabar vergifteten Kaninchen und Hunden habe ich nur deswegen, weil ich zum Schluss gelegentlich der Betrachtungen über die Ursachen der Arhythmie auf dieselben Bezug nehmen werde, beigefügt.

Dagegen werde ich im Nachstehenden über die combinirten Vergiftungen mit *Saponin und Calabar*, sofern dieselben auf die Ermittelung der Wirkungsweise beider Gifte auf die Vagusendigungen im Herzen, bezw. die Lösung der Frage, ob das die genannten Endigungen stark reizende Calabar den durch Saponin paralysirten Vagusendigungen ihre Erregbarkeit wiederzubringen vermag, gerichtet sind, detaillirtere Angaben machen.

Diesen vorläufigen Bemerkungen und Erläuterungen lasse ich erst die negativ ausgefallenen Versuche mit Atropin und Calabar an Fröschen, und dann die Combinations-Versuche mit Saponin und Calabar an Warmblütern und Fröschen folgen. Mögen dieselben als Material für eine endgültige Lösung der Fragen über die Herzwirkung des Calabar einer- und über die Ursache der arhythmi-

schen Herzbewegung anderseits zu dienen, nicht für ganz ungeeignet erachtet werden. —

1. Antagonismus der Herzwirkung von Atropin und Calabar bei Fröschen.

Versuch 1. Frosch. Es werden zwei mit den von der Seidenumspinnung befreiten, blankgeputzten Enden der Zuleitungsdräthe umwickelte Acupuncturnadeln (getrennt von einander) in die Medulla oblongata eingesenkt, der Frosch gefenstert und die Erzeugung von Herzstillstand bei Einleitung des Inductionsstromes (90 Rollenabstand) constatirt. Hierauf wird eine feine, oben stumpfe Canule in die Bauchvene eingebunden.

(Vor der Injection 36 Herzcontractionen.)

11 h 29 m. Injection von 0,0005 Atropin. Puls bleibt 36 per m.;
11 h 32 „ Med. oblong. bei 90 R.-A. gereizt; kein Herzstillstand. P. 36;
11 h 35 „ Calabar-Injection (0,005); Pulsfrequenz sinkt auf 30;
11 h 37 „ Med. oblong. bei 90 R.-A. gereizt „ bleibt 30;
11 h 39 „ ohne Reizung ebenfalls „ „ 30;
11 h 52 „ Die Zahl der Herzcontractionen sinkt auf 18;
11 h 55 „ Venensinus-Reizung bei 90 Abstand; P. 27;
12 h 5 „ Aortenklemme 10 Secunden; P. 24;
12 h 9 „ ohne Reizung und Klemme; P. 18;
12 h 12 „ Medulla oblong. gereizt P. 18;
12 h 18 „ Aortenklemme 10 Secunden P. 24;
12 h 25 „ Venensinus bei 70 A. gereizt; P. 30;
12 h 30 „ ohne Reizung und Klemme P. 18;
12 h 32 „ Med. oblong. bei 70 R.-A. gereizt; P. 18.

Versuch abgebrochen.

(Controll-)**Versuch 2.** Frosch wie oben vorbereitet. Vorher die Hemmwirkung der elektrischen Reizung der Med. oblong. geprüft.

(Vor der Injection macht das Froschherz 38 Contractionen.)

11 h 45 m. Injection von 0,0002 Atropin; Pulsfrequenz 42 p. 1 m.;
11 h 52 „ Pulsfrequenz sinkt auf 36 „ „ „
11 h 54 „ Med. oblong. bei 90 R.-A. gereizt; Puls 36 (kein Stillstand);
11 h 54 „ Injection von 0,0005 Calabar; Pulsfreq. sinkt auf 32 p. 1 m.;
11 h 57 „ Reizung d. Med. oblong. bewirkt keinen Stillst. P. 32 „ „ „
12 h 5 „ Venensinus Reizung bei 40 Mm. Rollenabstand P. 52 „ „ „
12 h 10 „ ohne Reizung oder Klemme ist die P.-Zahl 30 „ „ „
12 h 14 „ incomplete Aortenklemme steigert dieselbe auf 36 „ „ „
12 h 19 „ Reizung der Med. oblong. bei 30 Roll.-Abst.; P. 30 „ „ „
12 h 30 „ ohne Reizung und Klemme ist ebenfalls P. 30 „ „ „

Versuch abgebrochen.

Beide Versuche nebst einer Reihe anderer, hier nicht wiederzugebender beweisen mit Bestimmtheit, dass der bereits von Arn-

stein und Sustschinsky (a. a. O. S. 104) experimentell dargelegte Antagonismus der Atropin- und Cabalar-Wirkung auf die Vagusendigungen im Herzen (denen diese Autoren bereits eine gewisse Selbstständigkeit und gangliöse Natur vindicirten) für das Froschherz keine Gültigkeit hat; dass vielmehr

1) die durch Atropin gelähmten Vagusendigungen im Froschherzen durch nachträgliche Calabarisirung nicht (wie die der Warmblüter) in integrum restituirt werden; ferner

2) dass das Calabar, wie besonders Röber hervorgehoben hat, die Beschleunigungsnerven des Herzschlages lähmt; denn sonst müsste bei der durch Atropin hervorgerufenen Vagusendigungen-Lähmung Pulsbeschleunigung auftreten, was ich nach der Calabar-Injection, bei vorher bewirkter Paralysirung der Vagusendigungen durch Atropin, bei keinem einzigen Froschversuche beobachtet habe und

3) dass Calabar die musculomotorischen Herzganglien, wie ebenfalls Arnstein und Sustschinsky bereits gegen Tachau betont haben gar nicht, (oder wenigstens erst kurz vor dem Tode) afficirt, bezw. lähmt.*) So allein ist es erklärlich, dass, wie aus meinen sämmtlichen einschlägigen Froschversuchen erhellt, Venensinus-Reiz oder Aortenklemme, nachdem die Vagusendigungen durch Atropin, die Beschleunigungsnerven durch Calabar ausser Thätigkeit gesetzt sind, bedeutende Beschleunigung der Pulsfrequenz nach sich ziehen. Das Herz des erst atropinisirten und später mit Calabar vergifteten Frosches verhält sich sonach dem Saponinherzen gleich, abgesehen davon, dass bei letzterem auch eine allmälig fortschreitende Lähmung des Herzmuskels selbst zur Entwickelung kommt. Die Zahl der Herzschläge differirt nach Atropin- und Calabarbeibringung beim Frosche von der vor der Vergiftung beobachteten nur um ein geringes Minus; ein schnelles Sinken, wie bei Versuch 1, findet nur statt, wenn die Giftdosen zu hoch gegriffen sind und der Tod rasch eintritt. Ohne dieses hält sich die Zahl der Herzcontractionen, nachdem sie (*bei Winterfröschen*) in der Regel im Moment der Calabarisirung von 36 auf 30 per 1 M. gesunken ist, bei dieser Zahl stundenlang. Contraction der peripheren arteriellen Gefässe, Darmtetanus (von Bezold**) und durch die Athemhemmung bewirkte Uebersättigung des Blutes mit Kohlensäure, welche die Calabarvergiftung nach sich zieht, sowie die dadurch hervorgerufene

*) Nachträglich bemerke ich, dass Fraser (1867; Centralbl. 1868 S. 312) Vaguslähmung nach Calabarisirung bei Fröschen beobachtet haben will.

**) Bezold und Götz, Centralbl. f. die med. Wissensch. 1867. No. 16, S. 243.

Steigerung des intracardiellen Drucks bei noch nicht completer Lähmung der Hemmungsmechanismen im Herzen erklären diese Thatsache ohne Schwierigkeit.

Mit dem Nachweis der den früheren Beobachtern entgangenen Thatsache, dass der *Antagonismus der Atropin- und Calabarwirkung* betreffs Paralysirung und Reizung der Vagusendigungen im Herzen *nur für Warmblüter* Geltung hat, bei Fröschen aber nicht besteht, wäre der Zweck, welcher mich auf diesen Gegenstand nochmals einzugehen veranlasst, erreicht. Nachträglich nur will ich bemerken, dass ich *Versuche* in der von Fraser angegebenen Weise mit *letalen Atropin- und Calabardosen* an Hunden und Kaninchen genau mit dem von genanntem Forscher und jüngst von M. Schiff erlangten günstigen Resultat wiederholentlich angestellt habe. Ein Hund konnte sogar zu zwei in Zwischenräumen von 10 Tagen vorgenommenen Kymographion-Versuchen, wobei ihm die letalen Dosen beider Gifte in die Jugularvene gespritzt wurden, angewandt werden und überlebte beide Versuche. Er kam später durch Saponin, gegen welches sich Calabar nicht als Antidot erweist, wiewohl es in mehrfacher Beziehung sogleich zu erörternde antagonistische Wirkungen zeigt, ums Leben.

Kymographion-Curven von erst atropinisirten und nach vollzogener Vaguslähmung calabarisirten Kaninchen erweisen sich merkwürdiger Weise, wenigstens soweit aus den von mir gesammelten Curven ersichtlich ist, charakteristischer, als Hundecurven. Taf. X. Fig. 1. habe ich eine solche Curve vom Kaninchen (a. normale, b. nach Atropin-, c. nach Calabarinjection, d. Vagusreizung) wiedergegeben. Ich mache an dieser Stelle nur auf den von anderer Seite meines Wissens noch nicht hervorgehobenen Umstand aufmerksam, dass im Momente der Calabar-Injection I' (0,005 Grm. Extract) die arhythmische Atropin-Curve (0,001 Atropin) ihre Arhythmie einbüsst. Wir kommen auf diese Arhythmie am Schlusse dieser Abhandlung ausführlicher zurück.

Die Pulswelle wird, wie auch andere Autoren bereits bemerkt, höher, die *Pulsfrequenz nach der Calabar*injection herabgesetzt und der Blutdruck steigt enorm. Betreffs des letzteren besteht zwischen der Atropin- (abgesehen von der Zeit kurz vor dem Tode) und Calabar-Wirkung kein Gegensatz. Der schon nach der Atropinisirung hohe Blutdruck (bis 180 Mm. Hg beim Kaninchen) steigt im Momente der Calabarinjection noch bedeutend (*über 200 und mehr*) und mache ich, durch eigene üble Erfahrung gewitzigt, darauf aufmerksam, für derartige Versuche Schreibmanometer mit recht langen

Schenkeln (*auch für Kaninchen*) auszusuchen und von der Regel, die Quecksilbermenge möglichst gering zu nehmen (*namentlich bei Versuchen mit Hunden*) abzugehen. Es tritt sonst zu leicht Natronlösung über, oder, wenn dieses nicht geschieht, wird der Schwimmer aus dem Manometerschenkel gepresst und zu Zeitverlust — vielleicht im interessantesten Momente — Anlass gegeben. Ganz besonders gilt das eben Gesagte für Versuche, bei welchen auch der Erfolg der Vagusreizung auf der Kymographiontrommel aufgezeichnet werden soll, indem dem anfänglichen Sinken des Blutdrucks in diesem Falle bekanntlich ein späteres Ansteigen desselben über die ursprüngliche Höhe (bei Nachlass der Reizung) folgt, wie dieses auch aus der beigefügten Curvenzeichnung ersichtlich ist.

2. Antagonismus der Herzwirkung von Saponin und Calabar.

Die von Arnstein und Sustschinsky ermittelte Thatsache, dass Calabar die Vagusendigungen im Herzen warmblütiger Thiere erregt, lässt sich eben so schön wie durch die combinirte Vergiftung mit Atropin und Calabar, auch dadurch beweisen, dass man die genannten Vagusendigungen (am besten beim Hunde) durch Saponin soweit lähmt, dass Vagusreizung bei 90—100 R.-Abstand kein Sinken der Quecksilbersäule des Manometers (bezw. *Herzstillstand*) mehr zur Folge hat, und hierauf Calabarlösung injicirt. Nach wenigen Secunden ist die Erregbarkeit der Vagusendigungen zufolge der reizenden Wirksamkeit des Calabar auf dieselben ganz so wiederhergestellt, als wäre kein Saponin injicirt worden. Lebensrettung ist genau so, wie ich es vom Digitalin nachwies, bei Application letaler Dosen darum nicht möglich, weil Calabar so wenig wie Digitalin der Paralysirung der durch das Saponin functionsunfähig werdenden Herzmusculatur vorzubeugen im Stande ist, und anderseits beide Gifte sich hinsichtlich der Lähmung der Beschleunigungsnerven und der Beeinträchtigung der Respiration in ihren Wirkungen addiren. Von den gesammelten Kymographion-Curven lasse ich eine vom Hunde gewonnene abbilden und gebe im Nachstehenden zuvörderst die Details dieses Versuches wieder, um eine Reihe von Kaninchenversuchen, welche den (beschränkten) Antagonismus der Saponin- und Calabarwirkung auf das Herz ebenfalls klar beweisen, unter Hinweglassung der minder charakteristischen Kymographion-Curven daran zu knüpfen. Im Voraus betone ich, dass auch hier mit Eintritt der vollen Calabarwirkung die nicht selten arhythmi-

schen (Saponin-) Curven ihre Arhythmie verlieren. Die Figur 3b.* weist diese Thatsache überzeugend nach.

Versuch 3. Hund von 4 Kilo 370 Grm. Rechte Carotis mit dem Kymographion verbunden; Injectionscanüle in die linke Vena jugularis; linker Vago-Sympathicus später durchschnitten und angeschleift.

10 h 26 m. 1. Saponininjection (0,1); P. 130, Resp. 68, Blutdruck 142;
10 h 28 „ Curve 2 aufgenommen; Blutdruck (im Mittel 180);
10 h 42 „ 2. Saponininjection 0,05; Resp. 45; Puls 140; Temp. 36,4; Vagusreizung bewirkt noch Sinken des Blutdrucks;
11 h 3. Saponininjection (0,03); Resp. sinkt auf 8; Puls 140; Blutdruck steigt nochmals bis 194 im Mittel;
11 h 20 „ Curve 3 aufgenommen; charakteristische Saponincurve; Blutdruck 180; Resp. 16; Puls 144; Temp. 34,8;
11 h 38 „ Wiederholte Reizung des Vagusstumpfes bei 100 Abstand hat kein Absinken des Blutdrucks mehr zur Folge; die Vagusendigungen sind gelähmt. Der Blutdruck auf 170 im Mittel gefallen;
11 h 40 „ Injection einer Spritze Calabarextractlösung*); danach fällt der Blutdruck erst um 20 Mm. Hg um bald danach auf 192 im Mittel zu steigen;
11 h 46 „ Curve 4. Pulswelle wieder höher; Puls langsam (54 per 1 Minute); Resp. wie oben;
11 h 48 „ Curve 5. Vagusreiz wirkt wieder; der Blutdruck sinkt während der Reizung auf 130 Mm. Hg und steigt bei Nachlass so hoch, dass der Schreibstift über den oberen Rand der Trommel herausgepresst wird. Da auch Natronlösung übergetreten war, wurde der Schwimmer entfernt;
12 h 5 „ Blutdruck im Mittel noch 160; Temp. 34,2; Resp. 12. Die Erregbarkeit der durch Calabar wieder restituirten Vagusendigungen erhielt sich bis 1 Uhr. Dann wurde das Thier durch Lufteinblasen in die Vene getödtet.

Wesentlich bestätigt und in mehrfacher Hinsicht ergänzt werden die Resultate der vorstehenden durch folgende Kaninchenversuche. Letztere beweisen zugleich, dass der Antagonismus der Calabar- und Saponinwirkung betreffs des Vagus nur temporär besteht, und bei combinirter Anwendung sehr grosser (0,1 Grm.) Dosen bei Kaninchen Calabar zwar die Vaguslähmung vorübergehend beseitigt, das schnelle Eintreten des Todes dagegen kaum merklich aufzuhalten im Stande ist.

Versuch 4. Kaninchen von 1 Kilo 335 Grm. Vorbereitung wie im vorigen Versuch, nur Verbindung mit dem einfachen Manometer.

11 h 50 m. Saponininjection von 0,015; Blutdr. steigt von 120 auf 134;
11 h 54 „ Blutdruck 160; Resp. 60; Temp. 35,2°; Puls 162;

*) = 0,07 Gramm Extract.

12 h — m. Blutdruck auf 130 gefallen; Resp. 154; Temp. 34,4°; Der Vagusreiz bewirkt kein Sinken des Blutdrucks mehr.
12 h 6 „ Injection 1½ Spritze Calabarextractlösung in die Vena jug. danach steigt der Blutdruck auf 150, um alsbald wieder auf 126 herabzugehen; Puls 96; Resp. 30;
12 h 15 „ Vagusstumpf bei 90 R.-Abstand gereizt; Blutdruck sinkt während der Reizung bis auf 80 Mm. Hg um dann wieder auf 130 zu steigen; Temp. 34,2; Resp. 24;
12 h 20 „ Blutdruck auf 100 gefallen; Resp. 24; Puls 96;
12 h 24 „ Injection von noch einer halben Spritze Calabar. Der Blutdruck steigt auf kurze Zeit von 80 auf 104, um rapid zu fallen; die Vagusendigungen haben ihre Erregbarkeit wieder eingebüsst; das Thier ist
12 h 35 „ nachdem der Blutdruck auf 20 und die Temp. auf 33,2 gefallen, moribund. Der Tod tritt unter Zuckungen ein.

Versuch 5. Männliches Kaninchen von 1 Kilo 602 Grm. Vorbereitung die angegebene. Vor dem Versuch Puls 204; Resp. 84; Temp. 37,8; Blutdruck 132 Mm. Hg.

4 h 7 m. Injection von 0,01 Saponin in die Jugularvene. Danach steigt der Blutdruck vorübergehend auf 140 um bald auf 124 zu fallen;
4 h 10 „ Vagus dexter durchschnitten; Reizung des angeschlungenen peripheren Stumpfes ändert am Blutdruck nichts — Vagusendigungen sind gelähmt; Puls 156, Resp. 30; Temp. 36,8°; Blutdruck 110 im Mittel;
4 h 16 „ Calabarinjection (1½ der letalen Dosis); Blutdruck steigt danach erst auf 130 und sehr bald auf 170;
4 h 19 „ Die Vagusendigungen lösen auf Reizung wieder ein rapides Sinken und bei Nachlass des Reizes ein bedeutendes Ansteigen des Blutdrucks aus;
4 h 29 „ Vagusreizung wiederholt; erst Fallen des Drucks auf 120 und später Ansteigen auf 190 nach der Reizung;
4 h 35 „ Blutdruck 180; Resp. 21; Temp. 35,2; Puls 60;
4 h 50 „ rasches Sinken des Blutdrucks auf 40 u. s. w.; Temp. 34,2.

Das Thier verstirbt; elektrische Reizung der Venensinus des freigelegten Herzens hat Beschleunigung zur Folge. Der Herzmuskel ist der elektrischen Reizbarkeit bis auf ein Minimum beraubt; wir haben ein Saponinherz vor uns.

Versuch 6. Kaninchen von 1 Kilo 415 Grm. Vorbereitung die nämliche.

11 h 55 m. Saponininjection (0,02, d. i. eine fast momentan durch Athemparalyse tödtende Dosis); Blutdruck 150; Puls 156; Resp. 26; Temp. 37,2;
12 h 2 „ 2. Saponininjection von 0,01 Grm.; Blutdruck steigt auf 160, um rasch unter 100 zu fallen; Vagi sind gelähmt;
12 h 8 „ eine volle Spritze Calabarlösung (letale Dosis) wird langsam

injicirt: kein Ansteigen des Blutdrucks, vielmehr rapides Sinken auf 30 und der Temp. auf 34.0°; Vagi bleiben gelähmt:

12 h 11 m. ist das Thier unter Zuckungen verstorben.

Hier war die angewandte Saponindosis eine so grosse, dass die Calabarwirkung überhaupt nicht zur Geltung gelangte.

Die vorstehenden 4 Versuche, an deren Mittheilung wir es genügen lassen wollen, ergeben, dass

1. auch durch Combination der Saponin- und Calabarvergiftung die Reizwirkung des Calabar auf die Vagusendigungen ersichtlich ist, sofern letzteres Gift den durch Saponin ihrer Hemmungswirkung verlustig gegangenen Vagusendigungen im Herzen ihre Erregbarkeit durch Inductionsströme zu restituiren vermag;

2. dass Calabar in allen Fällen im Momente der Injection eine Verlangsamung der Herzschläge erzeugt, welche durch den bestehenden hohen Blut- und intracardialen Druck bei erhöhter Erregbarkeit der Vagusendigungen ihre hinreichende Erklärung findet (bei sehr hohem Ansteigen des Blutdrucks kann es später zur Beschleunigung kommen); und

3. dass das Gift weder auf die Herzmusculatur noch auf die musculomotorischen Ganglien im Herzen reizend oder paralysirend wirkt, vielmehr letztere, wie bereits Arnstein und Sustschinsky fanden, ganz intact lässt. So allein ist es erklärlich, dass, wenn nach Vergiftung mit Saponin (*in sehr grossen Dosen*) die durch Calabar vorübergehend ausgeglichene Lähmung der Vagusendigungen und Hemmungsmechanismen aufs Neue zur Geltung gekommen ist, elektrische Reizung der Venensinus Beschleunigung der auf 60 und weniger Schläge verlangsamten Herzaction nach sich zieht. Da das Calabar auf den Herzmuskel nicht influenzirt, ist es, wie bereits gesagt, der durch Saponin zu Stande kommenden Herzmuskellähmung vorzubeugen nicht befähigt;

4. Ob Calabar die Beschleunigungsnerven des Herzschlages paralysirt, wie besonders Röber betont hat, kann durch Combinirungsversuche mit Saponin, welches genannte Nerven seinerseits gleichfalls ausser Thätigkeit setzt, nicht festgestellt werden;

5. Der einzige Antagonismus, welcher bezüglich der Wirkungen auf die Vagusendigungen im Herzen zwischen Saponin und Calabar besteht, kommt auch nur bei denjenigen toxischen Dosen des ersteren, welche nicht peracut zum Tode führen, nicht aber bei den sehr grossen, letalen Dosen, welche binnen wenigen Minuten tödten, zur Geltung. Der Grund hiervon ist darin zu suchen, dass Calabar

die Respiration seinerseits ebenfalls beeinträchtigt, einer durch grosse Saponindosen bewirkten Paralysirung des Athemcentrums also nicht den mindesten Eintrag thun kann;

6. Calabar ist hiernach in der eben besprochenen, einzigen Richtung zwar als Antagonist des Saponin zu bezeichnen; von einer antidotarischen Wirkung desselben dem Saponin gegenüber kann indess keine Rede sein.

Schliesslich bemerke ich noch, *dass der Antagonismus der Saponin- und Calabarwirkung betreffs der Vagusendigungen kaltblütiger Thiere, namentlich bei Fröschen, ebenso in Wegfall kommt, wie ich dieses für Atropin und Calabar nachgewiesen habe.* Von den in analoger Weise angestellten Froschversuchen will ich, da sie sämmtlich *negativ* ausfielen, nur folgenden einzigen mittheilen.

Versuch 7. Acupuncturnadeln mit den Leitungsdräthen verbunden in die Medulla oblongata des gefesselten Frosches gebracht und die Hemmungswirkung auf das Herz durch Einleitung eines Stromes (bei 100 Rollen-Abstand) in die Medulla oblongata sichergestellt; dann der Frosch gefenstert. Vor der Injection in die Bauchvene 48 Pulse.

4 h 38 m. Drei Tropfen concentr. Saponinlösung werden auf das vom Herzbeutel befreite Herz gepinselt; mehrere Herzstillstände; Herzfrequenz sinkt auf 24 per 1 M.

4 h 44 „ Einleitung von Inductionsströmen in die Medulla oblongata (selbst bei 30 Mm. Rollen-Abstand) bedingt keinen Herzstillstand; 24 Pulse nach wie vor;

4 h 46 „ Es werden 5 Tropfen concentrirter Calabarlösung durch die Bauchvene injicirt; Pulsfrequenz 32; diese Zunahme ist aus der Steigerung des intracardialen Druckes bei Paralysirung der Hemmungsmechanismen erklärlich;

4 h 49 „ Reizung der Medulla oblongata durch Inductionsströme ändert an der Frequenz der Herzschläge nichts und ruft auch keinen Herzstillstand hervor. Calabar hat die durch Saponin gelähmten Vagusendigungen nicht wieder erregbar gemacht, wie

4 h 57 „ danach bewiesen wurde, dass auch nach Decapitation des Frosches und directer Einbringung der Elektroden in die Medulla oblongata ein Strom bei 0 Rollen-Abstand (ein Daniell'sches Element) keinen Herzstillstand erzeugte. Die Pulsfrequenz blieb in 10 Secunden 5.

Nachträgliche Bemerkungen über die Arhythmie der Herzbewegung.

Der arhythmischen Herzthätigkeit haben von den experimentirenden Physiologen und Toxikologen in jüngster Zeit Heiden-

hain*), Böhm**) und Aubert***) ihre Aufmerksamkeit zugewandt. Auch *mir* musste die eingehendere Beschäftigung mit den durch Calabar hervorzubringenden Modificationen der Herzbewegung, des Blutdrucks etc. Betrachtungen über das Nichtzustandekommen arhythmischer Kymographion-Curven nach Calabarinjection in die Venen um so näher legen, als ich zufällig gelegentlich meiner in letzter Zeit angestellten pharmakologischen Untersuchungen auf eine ganze Reihe in gleich zu nennenden Beziehungen mit dem Calabar Analogien zeigender Substanzen (Digitalin, Saponin, Atropin, Secale cornutum†), welche Arhythmie der Herzcontraction erzeugen, gestossen war.

Diesen Substanzen sämmtlich sind folgende charakteristische Eigenschaften hinsichtlich ihres Verhaltens zu den Kreislaufsfunctionen eigen: sie erzeugen — wenigstens vorübergehend — periphere Gefässcontraction, erhöhen den Blutdruck und rufen mehr oder weniger schnell in das Gegentheil umschlagende Verlangsamung der Action des in allen Fällen schliesslich functionsunfähig und unerregbar werdenden Herzmuskels hervor. Dagegen afficiren dieselben hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Herznerven einer- und auf die Höhe der Pulswelle andererseits sehr wesentlich: die einen erregen, die andern paralysiren die Vagusendigungen; die einen bringen hohe, die andern niedrige Pulswellen hervor. Auser den oben genannten, von mir untersuchten, sind noch *Aconitin* (Böhm**), *Coffein* (Aubert***) und *Chloroform* (Heidenhain) als Substanzen, welche in das Blut gespritzt zur Entstehung von Arhythmie Anlass geben, bekannt geworden.

Aus allen zusammen lassen sich folgende Gruppen formiren:

a. bezüglich der Wirkungen auf die peripheren Gefässe:

1., vorübergehende Contraction und später Dilatation erzeugende: Atropin, Chloroform††), Saponin;

2., bis kurz vor dem Tode bestehende Contraction hervorrufende: Digitalin, Secale cornutum;

---

*) Heidenhain, Ueber arhythmische Herzthätigkeit. Pflüger's Archiv V. S. 143. 1872.

**) R. Böhm und L. Wartmann, Wirkungen des deutschen Aconitin. Würzburg Z.-S. 1872. S. 1—49.

***) Aubert: Ueber den Coffeingehalt des Kaffeegetränkes und über die Wirkungen des Coffeins. Pflüger's Archiv V. S. 588. 1872.

†) Mit einem jüngeren Collegen gemeinsam angestellt und demnächst zu veröffentlichen.

††) Anstie nimmt für alle Anaesthetica von Anfang an Gefässnervenlähmung an.

b. bezüglich der Wirkung auf die Vagusendigung im Herzen:

1., die Vagusendigungen intact lassende oder lähmende (Aconitin; Böhm);
2., die Vagusendigungen vorübergehend lähmende (Coffein; Aubert);
3., die Vagusendigungen vorübergehend reizende (Chloroform; Heidenhain);
4., die Vagusendigungen dauernd paralysirende: Atropin (Schmiedeberg); Saponin (Köhler);
5., die Vagusendigungen dauernd und stark reizende: Digitalin, Secale c.

c. bezüglich der Functionsfähigkeit der Herzmusculatur:

1., die Leistungsfähigkeit derselben dauernd herabsetzende: Aconitin, Atropin, Coffein, Chloroform, Saponin;
2., die Leistungsfähigkeit derselben anfänglich erhöhende, zuletzt stark herabsetzende: Digitalin (Böhm), Secale cornutum.

Nicht absichtslos habe ich obiges Schema in der beibehaltenen Reihenfolge meinen weiteren Betrachtungen vorangestellt, sondern deswegen, weil dasselbe zu den überhaupt möglichen Deutungsweisen der Genese der Arhythmie: vorübergehende Reizung der Hemmungsmechanismen, oder directe Schwächung des motorischen (bez. *musculomotorischen*) Herznervensystems: — wie sich aus Nachstehendem ergeben wird — in inniger Beziehung steht.

Zuvörderst muss betreffs der *ersteren Deutung* betont werden, dass man sich an dem trockenen Nachweis einer intracardialen, Reizung der Vagusendigungen nach sich ziehenden Druckerhöhung deswegen nicht wird genügen lassen darf, weil eine solche, wie längst bekannt, sehr häufig *Beschleunigung* (*Reizung der musculomotorischen* und Hemmungsganglien, wobei die Wirkung der ersteren anfänglich prävalirt) und keineswegs, oder wenigstens erst später, Verlangsamung der Herzaction zur Folge hat. Gerade bezüglich des Calabar hat Schiff (a. a. O.) erst ganz vor Kurzem darauf aufmerksam gemacht, dass bei dem zufolge der Wirkung dieses Giftes auf den Circulationsapparat übermässig hoch ansteigenden arteriellen Seitendruck die anfänglich zu beobachtende Retardation in das Gegentheil übergeht. Ich selbst kann diese Thatsache auf Grund zahlreicher Curvenaufnahmen bestätigen.

Wir werden daher im Folgenden noch zwei andere bei der Erzeugung der Arhythmie möglicherweise mitthätige Factoren, nämlich die in der Mehrzahl aller Fälle — anfänglich wenigstens — vorhandene Contraction der peripheren Gefässe, Arteriolen etc. und das Verhalten des Herzmuskels, welches bei der Fortbewegung der Blut-

welle doch ganz gewiss nicht indifferent gedacht werden kann, näher ins Auge zu fassen haben.

1., Die *periphere*, durch die Wirkung der aufgezählten Substanzen hervorgebrachte *Gefässcontraction* anlangend, könnte die Vorstellung, dass, zumal bei bereits vorhandenem hohen Blutdruck, in dem Momente, wo von der Peripherie her abnorm grosse Blutmengen in die Vorhöfe gepresst und der intracardiale Druck selbstredend ebenfalls bedeutend erhöht werde, eine temporäre Reizung der Hemmungscentren und demzufolge von Wiederansteigen bei Aufhören des Reizes gefolgtes Sinken des Blutdrucks stattfinde und vom Schreibstifte des Federmanometers auf der Trommel aufgezeichnet werde, sehr plausibel erscheinen lassen. Diese Annahme wird jedoch durch das *rhythmische Verhalten* der Calabarcurve unhaltbar. Denn nach Injection des eben genannten Giftes sind periphere Gefässcontraction und exorbitante Höhe des Blutdrucks in ausgesprochenstem Maasse vorhanden und gleichwohl kommen keine arhythmischen Curven zu Stande. Man wird also von dieser Erklärung um so mehr zurückkommen müssen, als wir im Atropin, Coffein und Saponin, Substanzen, welche sehr bald *Gefässdilatation* (zum Theil im Gefolge von Contraction), venöse Hyperämie der Bauchgefässe etc. nach sich ziehen und in das Blut gebracht, gleichwohl Arhythmie der Herzbewegung erzeugen, kennen gelernt haben. Wir kommen also

2., auf die *Reizung der Hemmungscentra im Herzen durch Erhöhung des intracardialen Drucks aus anderen Ursachen noch zurück.* Heidenhain a. a. O. glaubt sich auf Grund von Versuchen, wobei vorübergehende, kurze Vagusreizungen nach abnorm gesteigertem Blutdruck den nach Aconitin-, Atropin-, Coffein-, Digitalin-, Saponin-, Secaleinjection resultirenden ganz ähnliche Kymographion-Curven zur Folge hatten, zu der Behauptung berechtigt, dass das momentane mehrweniger tiefe Absinken des Blutdrucks, welches die arhythmischen Curven charakterisirt*), auf Reizung der in die Herzwandungen eingebetteten Hemmungsmechanismen zufolge abnormer, intracardialer Druckverhältnisse zu beziehen sei.

Gewiss ist das Vorkommen der Arhythmie nach Vagusendigungen-Lähmung durch Atropin dieser Theorie nicht weniger als günstig; Heidenhain war aber trotzdem viel eher geneigt zu statuiren, dass Atropin nur die Vagusendigungen, nicht aber die

*) Wir werden später sehen, dass dieselben noch 2 andere charakteristische Eigenthümlichkeiten zeigen: incomplete Entleerungen der Ventrikel und Herzstillstände in Systole.

gleichfalls ganglös und mit ersteren durch Nervenfäden communicirend gedachten Hemmungsmechanismen paralysire, die Deutung der Schmiedeberg'schen Atropin-Muscarin-Versuche sonach nicht über jeden Zweifel sicher gestellt sei, als obige Hypothese aufzugeben. Gewiss spricht nichts destoweniger nur noch wenig für dieselbe, seitdem die neuere Toxikologie, wie aus obiger Zusammenstellung erhellt, arhythmische Kymographion-Curven nach Injection von Herzgiften, welche bald gar keinen, bald vorübergehenden, bald dauernden Reiz, bald vorübergehende und bald dauernde Lähmung der Vagusendigungen im Herzen bedingen, gewinnen lehrte, und sich auch Erhöhung oder Erniedrigung des Blutdrucks dabei als irrelevant erwiesen.

Die Reizung der Vagusendigungen, oder, wenn man lieber will, der Hemmungsmechanismen im Herzen kann hiernach doch wohl ebenso wenig wie der abnorm hohe intracardiale Druck noch länger als Conditio sine qua non für die Entstehung arhythmischer Curven festgehalten werden, es sei denn, dass die Versuche, durch welche Schmiedeberg und Verfasser die Lähmung der Vagusendigungen *und* Hemmungscentren durch Atropin und Saponin nachgewiesen haben*), plötzlich nicht mehr für beweiskräftig erachtet würden.

Dazu kommt noch ein weiterer, gewichtiger Einwand auf Grund meiner Versuche mit Calabar; nämlich: *wenn die Arhythmie auf Reizung der Hemmungscentren durch abnorm gesteigerten intracardialen Druck beruht, warum kommt sie dann nach Calabarbeibringung,* wobei der Blutdruck bei Kaninchen sofort auf 180, ja 200 Mm. Hg ansteigt, und notorisch hochgradige Reizung der Vagusendigungen besteht, *nicht zu Stande!* Noch mehr, *warum werden arhythmische Atropin- und Saponin-Curven im Moment der Einführung von Calabar in die Blutbahn, wobei der arterielle Druck in der Regel doch noch um weitere 20—30 Mm. Hg steigt, rhythmisch?* (Cfr. Fig. 1. u. [illegible]) Der Einwand, dass in diesem Falle das Calabar nur den Vagusendigungen, nicht aber den Hemmungscentren seine Erregbarkeit wiedergebe, wird durch das Experiment direct widerlegt: vom Augenblick der in passender Dosis bewirkten Einverleibung von Calabar an bewirkt Reizung des peripheren Vagusstumpfes an dem zuvor atropinisirten oder saponisirten Herzen (welches auf diesen Reiz in der mehr bezeichneten Weise zu reagiren aufgehört hatte) wieder

*) Mit welchem Grunde will man aber denn den Schluss, dass an einem Herzen, welches, wie ich am Saponinherzen nachwies, trotzdem es wohl an den Venensinus elektrisch gereizt, bedeutende Beschleunigung seiner Bewegung erfährt, die Hemmungscentren paralysirt seien, anfechten?

Herzstillstand in Diastole und tiefes Sinken des Blutdrucks, von späterem, sehr bedeutendem Ansteigen desselben beim Nachlass der Reizung gefolgt; hiermit aber ist die Restituirung der Hemmungsmechanismen ad integrum durch das Calabar schlagend bewiesen.

Gleichzeitig werden durch meine Beobachtungen am Herzen nach Calabarinjection in die Venen die Ausführungen Böhm's (a. a. O. S. 27), welcher, Heidenhain's Theorie auf Grund der dagegen sprechenden Atropinversuche nur ungern verlassend, ersterer zu Liebe anzunehmen geneigt ist, dass am atropinisirten Hundeherzen arhythmische Contractionen nach Aconitininjection nur darum zu Stande kämen, weil Aconitin als temporärer Antagonist des Atropin die durch letzteres gelähmten Hemmungsmechanismen zeitweise wieder erregbar mache, hinfällig. Calabar stellt, wie gesagt, die Erregbarkeit der durch Atropin oder Saponin gelähmten Hemmungscentren (cfr. die Curvenzeichnungen 1. und 3. bei VR.) wieder her, erfüllt also das, was Böhm vom Aconitin nur vermuthungsweise annimmt, thatsächlich und gerade von dem Zeitpunkte des Eintritts der Calabarwirkung an werden die arhythmischen Atropin- und Saponin-Curven rhythmisch.

Ebenso kann endlich Heidenhain's Erklärung des Zustandekommens arhythmischer Curven bei *niedrigem Blutdruck* (Chloroform, Heidenhain; Coffein, Aubert; Aconitin, Böhm) durch die Behauptung, dass bei gesunkener Erregbarkeit der musculomotorischen Ganglien „auch ein geringer intracardialer Druck genüge, um das Missverhältniss zwischen motorischen und hemmenden Kräften (eben zu Gunsten der letzteren) herzustellen, dessen Folge eben die Arhythmie sei", der Beobachtung gegenüber, dass zufolge der nach Calabarisirung wiederhergestellten Erregbarkeit der durch Atropin oder Saponin zuvor gelähmten Hemmungscentren und des gleichzeitig noch bedeutend mehr ansteigenden Blutdrucks die zuvor arhythmischen Atropin- und Saponin-Curven rhythmisch werden, auch nicht mehr beweisen, was sie beweisen soll.

Wir werden daher auf Grund der unter 1. und 2. gemachten Einwände sowohl, als der als unwiderlegt festzuhaltenden von Schmiedeberg mit Atropin und Muscarin, und vom Verfasser mit Atropin oder Saponin und Calabar erlangten Versuchsresultate, die Arhythmie nicht auf eine temporäre Reizung der Hemmungsmechanismen, sondern auf eine directe Schwächung des motorischen Systemes im Herzen zu beziehen haben.*) Dieses eben gezogene

*) Heidenhain (a. a. O. S. 147) hält es nicht für denkbar, dass die motorischen Centra sich von einer Ermüdung so schnell, wie es sich aus den

Facit führt uns von selbst auf die *3. Möglichkeit: Erklärung der Arhythmie aus vorübergehender Muskelermüdung, sei dieselbe Folge von Paralysirung der musculomotorischen Centren,* oder (worüber wenig bekannt ist) *der directen Wirkung des Giftes auf die Musculatur des Herzens,* hin.

Wir gehen hier von der Eingangs bereits hervorgehobenen Thatsache, dass sämmtliche Arhythmie erzeugende Herzgifte ausnahmslos den Herzmuskel früher oder später functionsunfähig, bezw. *unerregbar* machen, aus. Das Saponinherz reagirt, wiewohl die Vorhöfe noch flatternde Contractionen zeigen, auf die stärksten elektrischen Reize nicht mehr. Es liegt daher die Annahme, dass der mit Absinken und späterem Wiederansteigen des Blutdrucks verbundene momentane Herzstillstand, welchem die arhythmischen Curven *zum Theil* ihren Charakter verdanken, auf eine augenblickliche Ermüdung des Herzmuskels, zufolge der bei hohem Druck fortzupressenden Blutsäule zu beziehen sei, wohl ebenso nahe, als der Gedanke, dass bei Arhythmie ausnahmslos Reiz der Vagusendigungen durch bei intacten motorischen Centren sehr hoher, bei gesunkener Erregbarkeit genannter Centren mittlerer oder selbst niedriger intracardialer Druck vorliege. Denken wir uns nämlich, dass im Momente der Systole wegen momentanen Nachlasses des *Tonus* der Muskelfasern anstatt Contraction Erschlaffung der letzteren, also mehr weniger erhebliche Zunahme des Lumens der mit Aorta, Carotis und Schreibmanometer communicirenden linken Herzhöhle zu Stande käme, so würde bei mehr weniger completem Verschluss der Atrioventricularklappen Blut aus den grossen Arterien in den Ventrikel regurgitiren, Schwimmer und Quecksilbersäule im Manometerschenkel also so lange sinken müssen, bis die entstandene Vergrösserung des Lumens des Ventrikels durch Blut ausgefüllt ist. (Es braucht hierbei wohl nicht an den vor Beginn des Kymographion-Versuches bewirkten Ueberdruck erinnert zu werden.) Im nächsten Momente aber, wo die systolische Contraction der wiedererholten Herzmuskelfasern zur Wirklichkeit wird, wird ein Ansteigen der Quecksilbersäule bis auf die ursprüngliche Höhe erfolgen und der Schreibstift

---

arhythmischen Kymographion-Curven ergeben würde, erholen. Dagegen ist einzuwenden, dass eine complete Lähmung der motorischen Ganglien des Herzens nicht nothwendig vorausgesetzt werden darf, und letztere Ganglien bekanntermassen weit eher ermüden, als die Vagusendigungen. Ausserdem ist dieser diastolische Stillstand, wie Fig. 6 bei x beweist, keineswegs stets momentan; hier von 2 Secunden Dauer.

des Kymographion beide Vorgänge an der Trommel aufzuzeichnen nicht verfehlen.

Vorstehende Betrachtungen leiten uns ganz von selbst auf die vor Kurzem von Aubert (a. a. O.) über den nämlichen Punkt ausgesprochenen Ansichten, welche einer von der Heidenhain'schen *abweichenden Erklärung der Ursache der Arhythmie zu Grunde liegen*, hin.

Aubert legte sich die Frage vor: Ist der arterielle Druck abhängig von einem Tonus des Herzens? Sind den vasomotorischen der peripheren Gefässe entsprechende Nerven in den Herzwandungen vorhanden, welche die Spannungen der letzteren beherrschen? Dass diese Spannung variabel ist, beweist die verschiedene Ausdehnung des in Diastole freigelegten Herzens. Die Volumsveränderungen des letztern darf man sich wohl nicht lediglich durch passive Ausdehnung seitens des venösen Blutdrucks bedingt denken, sondern muss sie vielmehr — zum Theil wenigstens — auf veränderliche Nachgiebigkeit der Herzwandungen zurückführen. Für die Regelung dieses mehr activen Verhaltens der Herzmusculatur der das Herz passirenden Blutsäule gegenüber statuirt Aubert *„cardiotonische"* von den Herzganglien zu den Muskelfasern tretende Nerven. Ohne diese Ansichten Aubert's zu kritisiren, heben wir aus seiner Abhandlung noch die von ihm und Röber gemeinsam gemachte Beobachtung, dass das Volumen des Herzens in der Diastole *während der Vagusreizung* demjenigen, welchen das Herz in derselben Phase *nach der Reizung* einnimmt, gegenüber bedeutend zunimmt, deswegen hervor, weil das die Arhythmie charakterisirende, plötzliche und mehr oder weniger tiefe Absinken des Blutdrucks auch von Heidenhain und Böhm mit dem später von hohem Ansteigen gefolgten Abfall des Blutdrucks bei *Vagusreiz* verglichen worden ist. Dabei sind wir indess um so weiter davon entfernt, den Abfall in arhythmischen Curven und das tiefe Sinken des Blutdrucks bei Vagusreiz auf denselben Vorgang zurückführen zu wollen, *als dieses Absinken in den arhythmischen Curven wohl eine, aber keineswegs die einzige charakteristische Erscheinung an denselben ist, und die beiden andern, auf welche Heidenhain gar nicht aufmerksam gemacht hat: incomplete Entleerung des linken Ventrikels, bei oft sehr frequenter, ebenfalls unvollständiger Contraction der Herzwandungen und secundenlange Herzstillstände in Systole des Ventrikels wohl von keinem Physiologen mit Reizung der Hemmungscentren in Zusammenhang gebracht werden dürften.* Beide aber kommen an den nach Injection der genannten Herzgifte in die V. jugularis von

Hunden und Kaninchen entnommenen Kymographion-Curven neben dem mehrerwähnten, momentanen Absinken und Ansteigen des Blutdrucks, welches Heidenhain künstlich nachgeahmt zu haben meint, und welches nach ihm die arhythmischen Curven in erster Linie charakterisirt, vor. Dass letztere in sehr einfacher, und von Heidenhain's Theorie allerdings diametral abweichender Weise aus den beiden von genanntem Forscher, wie auch von Böhm übersehenen, anderen charakteristischen Erscheinungen an arhythmischen Curven zu erklären ist, wird uns ein etwas ausführlicheres Eingehen auf letztere, wie ich überzeugt bin, sofort klar machen. Wie diese drei an arhythmischen Curven sehr häufig, wenn auch nicht immer, gleichzeitig wahrzunehmenden charakteristischen Eigenthümlichkeiten sich sämmtlich auf Unregelmässigkeiten im Functioniren des Herzmuskels beziehen, so müssen dieselben auch ungetrennt und in Beziehung zu einander betrachtet werden; nämlich:

I. Unregelmässigkeiten des absteigenden Curvenschenkels bei ungleicher Pulswellenhöhe, sowohl bei langsamer, als bei beschleunigter Herzaction. Ungleichheiten in der *Höhe der Pulswelle* (cfr. Fig. 8. *b* bis *c*) stempeln zwar selbstredend eine Curve nicht zu einer arhythmischen; sie können auf Unvollkommenheiten des Kymographion beruhen; sind jedoch an allen arhythmischen Curven ausnahmslos vorhanden und mit den sogleich zu erörternden *Unregelmäsigkeiten des absteigenden Curvenschenkels* (oft auch mit den unter II. u. III. zu nennenden Anomalien: Herzstillständen in Systole und Diastole) combinirt. *Der absteigende Curvenschenkel sinkt in arhythmischen Curven nicht auf den Punkt, von welchem die systolische Erhebung anfing, zurück; sondern es beginnt bereits in dem Momente, in welchem diese absteigende Linie zu $1/3$—$1/2$ ihrer Länge herabgesunken ist, eine neue — stets incomplete — Systole,* und kann sich dieser Vorgang 2—4 Mal, ja noch öfter, wiederholen ehe die absteigende Linie den ursprünglichen Ausgangspunkt der (*ersten, incompleten*) Systole ein einziges Mal wieder erreicht. Dass hier incomplete Entleerung des Ventrikels vorliegt, kann nicht zweifelhaft sein. Anstatt einer vollständigen Entleerung folgen sich mehr weniger schnell 2—4 und mehrere solche nach, von denen jede wie Aubert hervorhebt, oft nicht $1/30$ des Ventrikelinhalts in das Aortensystem fortpresst. Kann diese Erscheinung auf Reizung der Hemmungcentren zurückgeführt werden? Gewiss nicht! vielmehr giebt es nur eine *sachgemässe* Erklärung derselben, welche auch Böhm (a. a. O. S. 187), welcher diesen Vorgang an Digitalis-Curven beobachtete, als die natürlichste erschienen ist, nämlich die Annahme

einer Steigerung der Reizbarkeit des Herzmuskels durch das mit dem qu. Herzgifte geschwängerte Gift in der Weise, dass schon die halbe Füllung des Ventrikels als Reiz hinreicht, um eine neue (*systolische*) Contraction auszulösen. Ausser Böhm a. a. O. Tafel IV. Fig. 4. 5. 7. und T. Lauder Brunton (*Journ. of Anatomy and Physiology* Vol. VII. 1872. p. 135. Figur 1.) habe auch *ich* (*dieses Archiv, 2. Heft 1873.* Tafel V. Figur 5.) bereits derartige Curven nach Digitalinvergiftung abgebildet.*) Dass sie gleichfalls bei Pulsretardation, bei Secale-Injection in die Vene vorkommen, beweist auf beigegebener Tafel X. Figur 8. bei *u.*·*u*; dass sie auch durch Pulsbeschleunigung nicht ausgeschlossen sind, ist aus Figg. 4. und 5. der beigefügten Tafel bei *u. u. u.* (meiner Monographie über Saponin Tafel I. Fig. 3. entnommen) ersichtlich. Durch dieses Vorkommen bei Pulsbeschleunigung ist, wie oben bereits angedeutet, die Annahme eines Zusammenhanges dieser Erscheinung mit Vagusendigungen-Reizung absolut ausgeschlossen. Sie ist es um so mehr, als sich der eben beschriebenen Unregelmässigkeit gar nicht selten

II. Herzstillstände auf der vollen Höhe der Systole zugesellen. Auch diese hat Böhm, ohne sie mit Arhythmie in Zusammenhang zu bringen (Tafel V. Figur 7.) wahrheitsgetreu abgebildet; ebenso *ich selbst* auf der meiner Abhandlung über den Antagonismus der Wirkungen des Saponin und Digitalin (Heft 2. dieses Archivs 1873. p. 138) beigegebenen Curventafel. Es ist selbstverständlich, dass während des Herzstillstandes in voller Systole der Schreibstift des Kymographion eine mehr weniger gerade horizontale Linie aufzeichnen muss. Die Länge derselben ist eine verschiedene, je nachdem der Stillstand $1/2 - 2$ und mehr Secunden andauert. Dass er nicht nur bei Pulsretardation — Digitalin- und Secale-Curven — (cfr. Figg. 7. und 8. der beigefügten Tafel bei *y*), sondern auch bei Pulsbeschleunigung mit der unter I. beschriebenen Erscheinung alternirend vorkommt, beweist die Fig. 4. bei *y*, eine Curve von einem mit Saponin vergifteten Hunde darstellend. Auf Reizung der Hemmungscentra wird wohl Niemand einen systolischen Herzstillstand im Ernst zurückführen wollen. Er kommt häufig genug neben den incompleten systolischen Contractionen des Ventrikels vor und kann, wie letztere auf Ueberreizung des Herzmuskels durch das gifthaltige Blut, wohl nur auf temporäres Verfallen der Ventrikelmusculatur in tetanische Starre, also ebenfalls auf Ueberreizung der

*) Heidenhain a. a. O. Tafel IV. Fig. 2 b—c. Aubert, Tafel V. Fig. 2.

Muskelfaser bezogen werden.*) Die Erscheinungen, welche wir unter I. und II. besprachen und aus Muskelüberreizung erklärten, legen uns nun die Deutung des von Heidenhain allein hervorgehobenen momentanen Absinkens und Wiederansteigens des Blutdrucks, oder, wie man sich besser ausdrücken sollte, der an arhythmischen Curven bemerkbaren *Herzstillstände in Diastole* nahe. Wie die incompleten Systolen und systolischen Herzstillstände, welche Böhm wohl mit Recht zu dem Di- und Polycrotismus, dem Aussetzen des Pulses etc. in Beziehung gebracht hat, sind auch

III. diese diastolischen Stillstände nur aus Functionsanomalien des Herzmuskels, nicht aber aus Ueberreizung (wie I. und II.), sondern aus auf letztere folgender Erschlaffung (momentaner Atonie) erklärlich. Dieselben auf vorübergehende Lähmung cardiotonischer Nerven zurückführen, mag wem es beliebt; denn da diese Nerven nach Aubert aus den motorischen Herzganglien entspringen, so genügt es, eine vorübergehende Ermüdung der musculomotorischen Centren des Herzens auf Grund vorweggegangener und in den mehr weniger frequenten, incompleten Systolen und systolischen Stillständen sich documentirender Ueberreizung des Herzmuskels, als Ursache derselben anzusprechen. Von einer Begründung dieses diastolischen Absinkens durch Ueberreizung der Vagusendigungen kann sonach, zumal wenn alle an arhythmischen Curven auffallenden Eigenthümlichkeiten zusammen und in Beziehung auf einander in Betracht gezogen werden, ebensowenig wie bei I. und II. die Rede sein. **)

Bedürfte es nach diesen Ausführungen noch eines Beweises dafür, dass die Arhythmie in auf Ueberreizung des Herzmuskels durch das gifthaltige Blut folgender, momentaner Ermüdung, Relaxation oder Atonie der Ventrikelmusculatur gipfelt, die Hemmungscentren also bei ihrer Entstehung gar nicht in Betracht kommen, so wäre er aus der Betrachtung der Herzwirkung des Calabar, von welcher wir bei obigen Bemerkungen ausgingen, leicht beizubringen. Wiewohl nämlich Calabarinjection Contraction der peripheren Gefässe, enormes Ansteigen des Blutdrucks und Reizung der Vagusendigungen zur Folge hat, zieht sie nicht nur keine Arhythmie nach

*) Fig. 8. (Secale-Curve) bei z. beweist, dass dieser Stillstand auch incomplet, durch flatternde, kaum bemerkbar werdende Ventrikel-Contractionen unterbrochen vorkommt.

**) Den diastolischen Herzstillstand zeigen ausser Heidenhain's arhythmischen Curven, Fig. 9, Tafel V.; bei Böhm (Aconitin) Fig. 3; bei Aubert (Coffein); und Figg. 4. bis 8. der beigegebenen Tafel: Digitalin 5. x, Saponin 4. 6. bei x, Secale 8. bei x.

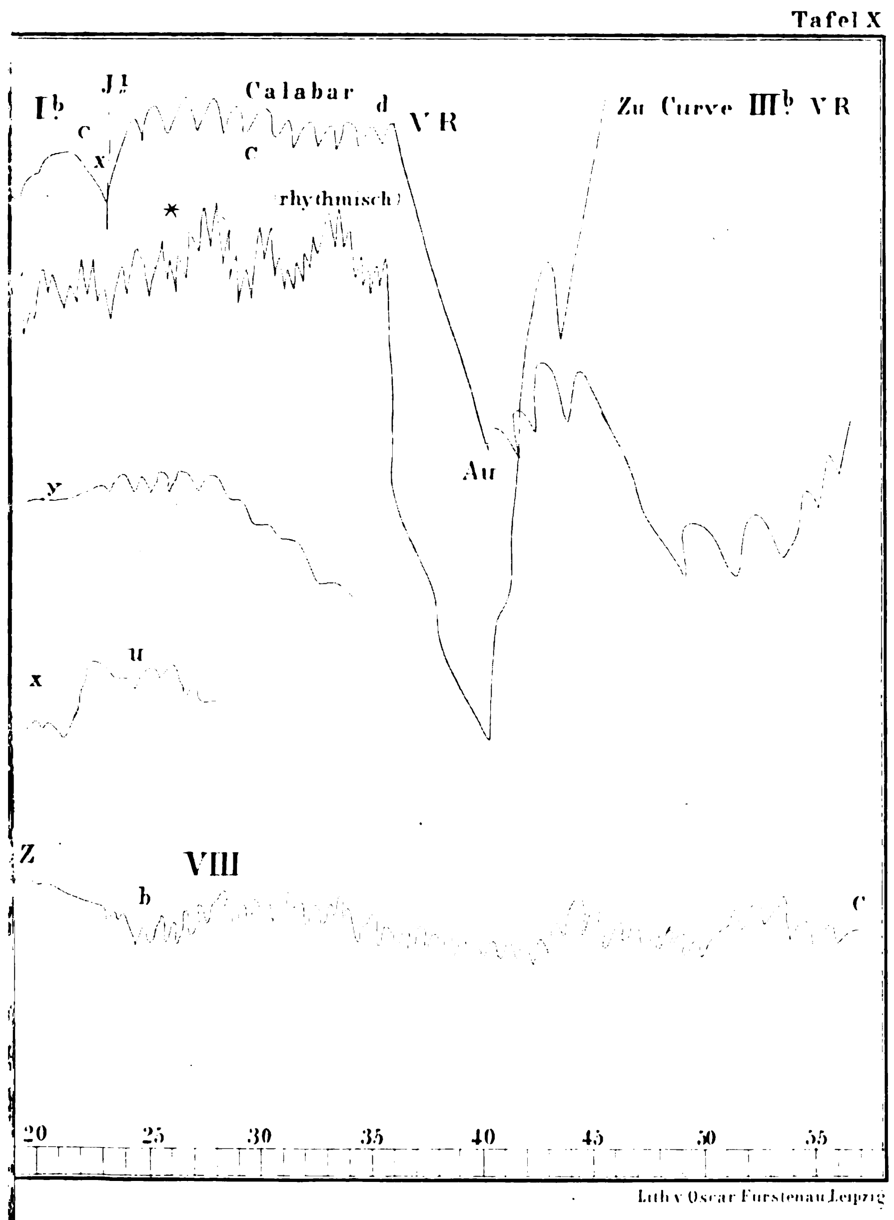
sondern lässt sogar die Arhythmie in nach Saponin-, Atropin- etc. Beibringung genommenen Kymographion-Curven verschwinden, *weil das Calabar eines von den wenigen Herzgiften ist, welche wie schon* Sustschinsky *betonte, Herzmuskel und musculomotorische Ganglien bis zum Tode hin intact lassen,* der Herzmuskel also functionsfähig bleibt. Demzufolge kommen auch die auf Functionsstörungen genannten Muskels zurückzuführenden und das Wesen der Arhythmie begründenden incompleten Systolen bei ungleicher Pulswellenhöhe, die systolischen kürzeren oder längeren, und die momentanen diastolischen Herzstillstände in Wegfall. Das Studium der Calabarwirkung hat auch hier den Schlüssel für die Deutung der Genese der Arhythmie geliefert, und können wir sonach unsere auf Grund desselben angestellten Betrachtungen resümiren wie folgt: *„ebenso sicher, wie die Arhythmie deswegen nicht in Reizung der Vagusendigungen im Herzen durch abnorm hohen intracardialen Druck begründet sein kann, weil die Calabarcurve nicht nur keine Arhythmie zeigt, sondern sogar arhythmische Atropin-, Saponin- etc. Curven bei nachträglich bewirkter Calabarisirung rhythmisch werden; ebenso sicher spricht auch die Thatsache, dass Calabar allein unter allen Gefässcontraction, hohen Blutdruck, Vagusreiz etc. setzenden Herzgiften den Herzmuskel bis zuletzt intact lässt, dafür, dass die Ursache der Arhythmie in Affection (bezw. Schwächung) der motorischen Centren des Herzens, in Ermüdung der musculomotorischen Ganglien nach vorausgegangener Ueberreizung dieser selbst oder der Musculatur des Herzens zu suchen ist.* Incomplete Systolen bei ungleicher Höhe der Pulswelle (bei Pulsbeschleunigung wie bei Retardation) systolische und diastolische Herzstillstände — sämmtlich aus Functionsstörungen in der Muskelfaser erklärlich, charakterisiren die bei arhythmischer Herzaction aufgezeichneten Kymographioncurven und stehen selbst wieder in gegenseitiger Beziehung zu einander.*)

Halle a. d. S., 18. April 1873.

---

*) Zur Curventafel: alle Curven lesen sich von links nach rechts. Durchweg bezeichnet *u u u* incomplete Systole, *y* systolischen Herzstillstand und *x x* das Absinken des Blutdrucks während des diastolischen Stillstandes.

Tafel X



Lith v Oscar Furstenau Leipzig



XV.

Experimentalpathologische Beiträge zur Kenntniss der Circulationsverhältnisse in den Nieren

von

Dr. Andreas Högyes,

Assistent an der Pester Universität.

Hierzu Tafel XI.

Im Beginn der fünfziger Jahre fiel es den Pathologen auf, dass in den zwei Haupttheilen der Niere, nämlich in der Cortical- und Medullarsubstanz, bezüglich der Circulation und Nutrition eine gewisse Unabhängigkeit, Selbstständigkeit obwaltet.

Die path. Anatomen beobachteten bei den sog. Bright'schen Nieren in der Corticalsubstanz eine ganze Reihe pathologischer Vorgänge, von der einfachen Hyperämie bis zur Atrophie, ohne in der Ernährung der Medullarsubstanz eine wesentliche Störung constatiren zu können. Die Kliniker machten die Wahrnehmung, dass im Verlaufe dieser Krankheit die Urinsecretion von Seite der Medullarsubstanz auch dann noch, ja oft in verstärktem Maasse, vor sich gehe, wenn die Corticalsubstanz ganz atrophisch und unthätig geworden.

Diesen Unterschied in der Ernährung deutete Virchow schon im Jahre 1855 (Handbuch der spec. Path. und Therapie I. S. 196 bis 199) an, indem er darauf hinwies, dass die Gefässe der Corticalsubstanz von denen der medullaren in gewissem Grade unabhängig seien, aber dennoch konnten weder die path.-anatomischen noch die klinischen Facta aus den damals herrschenden Ansichten in Betreff der feineren Verzweigung der Nierengefässe erklärt werden.

Allgemein war nämlich in jener Zeit die Bowman'sche Ansicht gangbar, wonach das Gesammtblut der Nierenarterie erst die Corticalsubstanz durchwandert und nur dann in die Medullar-

substanz durch die Ausführungsgefässe der in dem inneren Theile der Corticalis gelegenen Glomeruli gelangt.

Nach dieser Ansicht konnte man natürlich nicht erklären, wie die Medullarsubstanz auch dann noch intact bleiben kann, wenn die Corticalis mit ihrem Gefässsystem und ihren Harnkanälchen bereits zu Grunde gegangen ist.

Später, im Jahre 1857, entdeckte Virchow (Archiv f. path. Anat. XII. 310) und gleichzeitig, von ihm unabhängig M. Donell jene *Arteriolae rectae*, welche von der Nierenarterie, an der Grenze zwischen Cortical- und Medullarsubstanz, unmittelbar in die letztere dringen. Virchow glaubte in diesen Arteriolen den Schlüssel zur Erklärung der oben erwähnten pathologischen Processe gefunden zu haben. Auf diese Weise konnte die Verschiedenheit sowohl der Ernährung als der Function, die an den zwei Haupttheilen der Niere in den verschiedenen Stadien der Bright'schen Erkrankung sich kund gab, erklärt werden. Diese Arterien bilden nämlich eine Collateralbahn für das arterielle Nierenblut, mit deren Hülfe das Blut auch dann in die Medullarsubstanz gelangen kann, wenn das Gefässsystem der Corticalis bereits zu Grunde gegangen; dadurch kann die Medullarsubstanz ernährt werden und functioniren, selbst wenn die Corticalsubstanz zu ihrer physiologischen Thätigkeit absolut unfähig geworden.

Entgegen dieser Ansicht behauptete Henle im Jahre 1864 (Handb. d. syst. Anatomie des Menschen Bd. 2. S. 312), dass die Vasa recta der Medullarsubstanz ausschliesslich durch das Zusammenfliessen der Corticalcapillaren entstehen, es könnte also durch die Marksubstanz nur solches Blut strömen, welches die Corticalsubstanz bereits passirt hat.

Die Unabhängigkeit der Circulation und Nutrition könnte natürlich nach dieser Ansicht ebenso wenig erklärt werden als nach der Bowman'schen.

Was die Blutcirculation in der Marksubstanz betrifft, so hielten sich die drei Ansichten bis zur neuesten Zeit. Für Henle's Ansicht äusserten sich Hyrtl, Kollmann, für Virchow's Retzius, Donders, Beale, Luschka und neuerdings Ludwig (Stricker's Handb. d. Lehre von den Geweben etc). Frey (Handb. d. Histol. und Histochem. 1870. S. 522) sucht wieder die Bowman'sche Anschauung zur Geltung zu bringen, indem er den Bowman'schen Vasis rectis bei der Ernährung und Function der Marksubstanz Bedeutung zuschreibt, während er den Virchow'schen Vasis rectis eine untergeordnete Rolle zukommen lässt.

Es ist eine unbestrittene Thatsache, dass die Marksubstanz von drei Quellen her das Blut empfängt, und zwar:

1) unmittelbar aus der Nierenarterie, durch die Arteriolae rectae Virchow's;

2) aus den der Grenzschichte nahe liegenden Glomerulis, durch die Bowman'schen Vasa recta;

3) durch die Henle-Hyrtl'schen Vasa recta aus dem Capillargebiete der Corticalsubstanz.

Um zur Kenntniss der Circulationsverhältnisse in der Medullarsubstanz zu gelangen, wäre es unstreitig vortheilhaft, das Zahlenverhältniss der drei Arten Vasa recta zu kennen, da man daraus auf die grössere oder geringere Bedeutung der einen oder anderen Art schliessen könnte. Meines Wissens machte bisher noch Niemand den Versuch diese Gefässe mit Hülfe des Mikroskops zu zählen, — und auch von etwa stattfindenden Forschungen in dieser Beziehung dürfen wir wohl kaum bedeutenden Erfolg erwarten, da die Hindernisse zu gross zu sein scheinen, als dass wir sie mit unseren jetzigen Mitteln zu besiegen hoffen könnten.

Einige Einsicht in dieser Beziehung gewährt uns die Untersuchungsmethode, welche zuerst Virchow und nach ihm Schweigger-Seidel befolgt haben.

Sie injicirten nämlich solche pathologisch veränderte menschliche Nieren mit farbiger Masse, deren Corticalarterien entweder, wie bei der amyloiden Entartung, verengt, — oder, wie bei der Granulardegeneration, gänzlich zu Grunde gegangen waren. Bei Gelegenheit dieser Versuche zeigte es sich, dass ein grosser Theil der Gefässbündel in der Marksubstanz sich füllte, während die Corticalsubstanz ungefärbt blieb, was darauf hinweist, dass ein bedeutender Theil der Gefässe der Marksubstanz unmittelbar aus der Nierenarterie stammt; denn wenn die Injectionsmasse die Corticalsubstanz zu passiren hätte, wäre es unerklärlich, wie die letztere ungefärbt bleiben könnte, während sich die erstere färbte.

Wäre übrigens auch das Zahlenverhältniss der drei Arten von Vasa recta genau bekannt, so bliebe doch die Frage offen, welche physiologische Bestimmung einer jeden derselben zukomme, welche von ihnen der Nutrition, welche der Secretion vorstehe?

Zur Beantwortung dieser Frage sind wir entweder auf die Untersuchung solcher Nieren hingewiesen, bei denen der eine oder andere Theil des arteriellen Systems in Folge pathologischer Vorgänge zu Grunde ging, oder auf solche Experimente, durch welche wir im Stande sind an lebenden Thieren verschiedene Theile der

Marksubstanz von der einen oder anderen Art der Vasa recta abzuschliessen und die hierauf eintretenden Veränderungen zu prüfen.

Ich glaube in den weiter unten mitgetheilten Experimenten ein bequemes Verfahren gefunden zu haben, mittelst dessen wir im Stande sind, an lebenden Thieren verschiedenen Theilen der Marksubstanz die Blutzufuhr bald aus der einen, bald aus der anderen oder aus sämmtlichen Arten von Vasis rectis abzuschneiden und die hierauf eintretenden Veränderungen zu beobachten. Es wird sich zeigen, dass die betreffenden Theile der Marksubstanz keine nennenswerthen Ernährungsstörungen erleiden, wenn von denselben nur das Blut der Henle-Hyrtl'schen oder Bowman'schen Vasa recta ausgeschlossen wird, und dass diese nur dann auftreten, wenn wir auch das durch die Virchow'schen Vasa recta zugeführte Blut abhalten. Demnach glaube ich in diesen Versuchen eine geeignete Methode gefunden zu haben, um zu beweisen, *dass die Ernährung der Medullarsubstanz unabhängig von jener der Corticalsubstanz, durch die Virchow'schen Vasa recta bewerkstelligt werde.*

Der ursprüngliche Zweck meiner Versuche war, einerseits den Process der Gewebeveränderungen nach localer Application mechanischer Reize, andererseits die mit diesen Veränderungen zusammenhängenden secretorischen Störungen zu untersuchen. Ich brachte daher Nierenentzündungen so zu Stande, dass ich am lebenden Kaninchen die eine Niere herauslöste, eine Nadel oder einen Faden durch dieselbe zog, oder eine grössere oder kleinere Partie abschnitt und sie dann wieder in die Bauchhöhle zurücklegte. Nach der Operation tödtete ich die Thiere, nach verschiedenen Zeiten und beobachtete die an den Nieren eingetretenen Veränderungen. Die Secretionsveränderungen beobachtete ich, indem ich nach der Operation beide Ureteren, — gewöhnlich bei Hunden — präparirte und nach der Herrmann'schen Methode durch eine ⊥förmige Röhre den Harn sammelte, wodurch das Secret der verletzten und gesunden Niere gesondert geprüft werden konnte.

In dieser Mittheilung will ich von meinen Versuchen, da dieselben noch nicht abgeschlossen sind, nur jene Resultate mittheilen, welche sich auf die in Folge verschiedenartig ausgeführter Verstümmelungen beobachteten gröberen anatomischen Veränderungen beziehen. Diese eigenthümlichen patholog. anat. Veränderungen lassen die *Verstümmelung* der lebenden Niere als ein geeignetes Mittel erscheinen, um experimentell darzuthun, *dass in der Medullarsubstanz*

in der That eine von der Corticalis unabhängige Nutrition und Circulation besteht.

Die Verstümmelung der Niere führte ich in der Regel auf folgende Weise aus: Ich befestigte das Thier in der Bauchlage, machte linkerseits von der letzten Rippe angefangen 1—1½" nach aussen von dem Process. spinosis einen beiläufig 2" langen Hautschnitt, ergriff durch die Bauchwand die linke Niere, und schob sie an der linken Seite der Wirbelsäule nach oben. Die Niere erscheint in Form eines Höckers in der an der Aussenseite des M. sacro-lumbalis befindlichen Furche. Hier gelangte ich bis zur Kapsel, nach deren Eröffnung, bei von unten her mit der linken Hand ausgeübtem Drucke, die Niere hervortritt, und in Folge des Muskeltonus ausgegesperrt bleibt, wenn nur die Wundöffnung nicht zu gross ausfiel. An der so präparirten Niere, deren Stiel natürlich vollkommen unverletzt blieb, führte ich die Schnitte auf folgende Weise aus:

a) Parallel mit der Längsachse der Niere schnitt ich einen — bei verschiedenen Versuchen verschieden grossen — Theil so ab, dass in dem abgeschnittenen Stücke nebst der Corticalis auch ein Theil der Medullarsubstanz mitgenommen wurde.

b) Parallel mit der Längsachse der Niere wurde nur ein Theil der Corticalis abgetragen.

c) Die Schnittrichtung kreuzte sich mit der Längsachse der Niere; ich trug bald von der einen, bald von der anderen, bald von beiden Spitzen verschieden grosse Theile ab, sowohl Cortical- als Medullarsubstanz mitnehmend.

d) in derselben Weise wurde nur ein Theil der Corticalis mitgenommen.

Diesen Eingriffen — wenn der Schnitt nur nicht zu gross gemacht wurde — folgt nur geringe Blutung, die nach kurzer Zeit aufhört, namentlich wenn die Niere recht bald in die Kapsel und dann in die Bauchhöhle zurückgeschoben wird. Das Peritoneum wird bei Befolgen dieser Methode nicht verletzt, und tritt auch Bauchfellentzündung nur höchst selten auf. Mit der Vernähung der Muskel- und Hautwunde ist die Operation beendet. Von den Thieren wird die Operation gut vertragen, die Narkose ist ganz überflüssig. Die Verstümmelung der entkapselten Niere verursacht durchaus keine Schmerzen. Wird nur die Corticalis verstümmelt, so bleibt das Thier in den meisten Fällen am Leben; wird auch ein Theil der Marksubstanz mitgenommen, geschieht namentlich die Verstümmelung nach c), so geht das Thier in 3—10 Tagen zu Grunde.

Die Zahl der von mir im Schuljahre 1871/72 ausgeführten Versuche erreicht nahezu ein Hundert. Nach den erwähnten Verstümmelungsweisen fand ich in den Hauptzügen constant dieselben Veränderungen, weshalb ich es nicht für nothwendig erachte, die einzelnen Versuche anzuführen. Ich will für jetzt weder in die Besprechung der beobachteten feineren histologischen Veränderungen noch in die der veränderten Harnsecretion eingehen, sondern beschränke mich nur auf die Vorführung jener gröberen anatomischen Veränderungen, die nach auf eine bestimmte Weise ausgeführten Verstümmelungen stets auftreten, während sie nach einem anderen Vorgehen ausbleiben, denn gerade dieser Umstand liefert Beiträge zur Klärung der schwebenden Frage.

Führte ich die Verstümmelung der Niere nach *der ersten Methode*, d. h. so aus, dass bei parallel mit der Längsachse der Niere geführtem Schnitte nebst einem Theile der Corticalis auch ein Theil der Medullarsubstanz mitgenommen wurde, und tödtete dann das Thier nach 3—8 Tagen: *so fand ich an der verstümmelten Niere jenen kegelförmigen Theil der Medullarsubstanz, welcher zwischen die ihr angehörigen Theile der Schnittfläche und der Papille zu liegen kommt, mortificirt, und zwar in mehr oder weniger fortgeschrittenem Stadium, je nach der Zeit, die seit der Verstümmelung verflossen.*

In Figur 1. ist der Längsdurchschnitt einer Kaninchenniere zu sehen, an der am lebenden Thiere die Verstümmelung der Cortical- und Medullarsubstanz vorgenommen wurde. Fünf Tage nach vollführter Operation wurde das Thier getödtet. Im Längsschnitte deutet der dunkle Grund *a*—*b*—*c* den abgestorbenen kegelförmigen Marktheil an. Es ist deutlich zu sehen, dass die Mortification genau an der Grenze zwischen Medullar- und Corticalsubstanz beginnt, während die Spitze des Kegels gegen die Nierenpapille hinabreicht. Die Seitenfläche des Kegels ist nie gerade, sondern nach aussen concav, gegen die Kegelachse convex. Zuweilen ist sie von der Basis an nicht gleichmässig gekrümmt, sondern biegt sich in gewisser Entfernung von derselben plötzlich ein, so dass der Mortificationskegel im Ganzen einer Flasche ähnlich wird. In der Umgebung des Kegels ist die Niere injicirt, während die entfernteren Partien ceteris paribus wohlerhalten sind; mit blossem Auge untersucht, weichen sie von der Norm nicht sehr ab, sondern erscheinen höchstens hyperämisch. Wurden so behandelte Nieren längere Zeit in der Bauchhöhle gelassen, so fand ich Spuren einer um den Mortificationskegel sich bildenden Bindegewebskapsel, welche von

der Basis gegen die Spitze hin sich erstreckte und den mortificirten von dem gesunden Theile abgrenzte. Der Mortificationskegel ist anfangs dunkelroth oder schwärzlich, später wird er grau und fahl, wobei er lockerer Consistenz und breiig wird.

Führte ich die Verstümmelung nach der *zweiten Art,* nämlich parallel mit der Längsachse in der Weise aus, dass nur die Corticalis mitgenommen wurde, so fand ich bei den nach verschiedenen Zeiten getödteten Thieren die Schnittflächen ganz vernarbt und mit der Kapsel eng verwachsen, während die *Marksubstanz sowohl unmittelbar unterhalb der Schnittfläche, als auch in ihren übrigen Theilen unverändert, höchstens etwas hyperämisch war.*

Figur 2. stellt die verstümmelte Niere eines Kaninchens dar, an welcher der Schnitt parallel der Längsachse nur durch die Corticalis geführt wurde. Das Thier wurde nach 27 Tagen getödtet; die Schnittfläche zeigte sich mit der Kapsel verwachsen, die übrigen Theile der Corticalis, wie auch die Medullarsubstanz fanden sich ganz wohlerhalten.

Führte ich die Verstümmelung nach der *dritten Methode,* nämlich so aus, dass der Schnitt zwar durch Cortical- und Medullarsubstanz geführt wurde, aber seine Richtung nicht mit der Längsachse der Niere parallel blieb, sondern diese mehr weniger kreuzte, so fand ich, dass wohl in jedem Falle ein kegelförmiger Theil der Marksubstanz zwischen der dem Marktheil angehörigen Verstümmelungsfläche und der Papille abstirbt, dass jedoch der Mortificationskegel nicht mehr geradachsig bleibt, wie es der Fall war, wenn der Schnitt der Längsachse parallel geführt wurde, sondern dass Mortificationskegel mit gebogener Achse zu Stande kommen, deren Convexität gegen die senkrechte Achse der Niere, deren Concavität aber gegen den Hilus gerichtet ist.

Verstümmelte ich *auf diese Weise* die Niere nicht an einer, sondern an zwei Stellen, z. B. an der oberen und unteren Spitze, so fand ich an dem nach 3—4 Tagen getödteten Thiere nicht einen, sondern *zwei Mortificationskegel mit gekrümmter Achse.*

Figur 3. stellt eine Kaninchenniere dar, an welcher während des Lebens von der oberen und unteren Spitze je ein Theil so abgetragen wurde, dass mit der Corticalis auch je ein Theil der Marksubstanz wegfiel. Vier Tage nach der Operation verendete das Thier. In der Marksubstanz waren den zwei Verstümmelungsflächen entsprechend *zwei Mortificationskegel.* An dem Längsschnitte ist deutlich zu sehen, dass der Mortificationskegel nicht geradachsig ist; die Seitenflächen des Kegels sind mit ihrer Convexität gegen die senkrechte

Achse der Niere, mit der Concavität gegen den Hilus gerichtet. Die übrigen Partien der Niere waren blutreich. An der Verstümmelungsfläche war die Corticalis bis zur Grenzlinie vernarbt.

Befolgte ich die *vierte Methode*, führte ich also die Verstümmelung nicht parallel mit der Längsachse der Niere, sondern wo immer, aber *nur an der Corticalis* aus, so waren bei dem nach einigen Tagen getödteten Thiere — ob ich nun eine oder mehrere Partien entfernt hatte — die Verstümmelungsflächen vernarbt, die Medullarsubstanz aber sowohl unmittelbar unterhalb der Verstümmelungsfläche als an den andern Stellen normal.

Figur 4. stellt eine Kaninchenniere dar, an welcher *blos die Corticalis an zwei verschiedenen Stellen verstümmelt wurde.* Die Vernarbung war über den Verstümmelungsflächen vollkommen, in der Medullarsubstanz kein Mortificationskegel.

Nach jeder Methode wurden 10—25 Versuche gemacht. Was die gröberen anatomischen Veränderungen betrifft, fand ich im Allgemeinen immer oben erwähnte, so dass aus diesen Versuchen sich Folgendes als Regel aufstellen lässt.

1) Wenn wir an lebenden Kaninchen von der Corticalis der mit den Blutgefässen zusammenhängenden Niere, an welcher Stelle und in welcher Höhe immer, ein oder mehrere Stücke abtragen und die so verstümmelte Niere, in ihre Kapsel zurückgebracht, wieder in die Bauchhöhle schieben, so vernarben im Laufe des Heilungsprocesses die Verstümmelungsflächen, indem sie zugleich mit der Kapsel verwachsen, die unterhalb derselben gelegene Marksubstanz, wie auch die übrigen Theile der Niere bleiben gesund und functionsfähig. Das Thier bleibt — wenn nicht ungünstige Zufälle eintreten — am Leben und erlangt seinen früheren Ernährungszustand wieder.

2) Wenn wir bei der Verstümmelung mit dem Schnitte unterhalb der Grenze zwischen Mark- und Corticalsubstanz gelangen, so dass nebst der Corticalis auch ein Theil der Medullarsubstanz mitentfernt wird, so kommt die Vernarbung der Verstümmelungsfläche während des Heilungsprocesses blos der Corticalis entsprechend zu Stande, während der Medullartheil derselben mortificirt, wie auch der kegelförmige Theil der Medullarsubstanz, dessen Basis von dem Medullartheil der Verstümmelungsfläche, dessen Spitze von der Nierenpapille gebildet wird. Sobald also bei der Verstümmelung auch Medullarsubstanz mitgenommen wird, so entstehen während des Heilungsprocesses in der Marksubstanz Mortificationskegel. Der Umfang

der Basis des Mortificationskegels entspricht genau der Grenzlinie zwischen Cortical- und Medullarsubstanz der Verstümmelungsfläche.

In Betreff der *Grösse* und *Form* des Mortificationskegels ergiebt sich Folgendes:

1) *Der Mortificationskegel ist von um so breiterer Basis und kürzerer Achse, je mehr von der Marksubstanz abgetragen wurde.* Diese Regel ist in Fig. 5. und 6. versinnlicht, deren erstere einen parallel der Längsachse der Niere geführten Schnitt zeigt, während die letztere eine die Längsachse schneidende Richtung der Amputationsfläche darstellt. Es ist deutlich zu sehen, dass, wenn die Schnitte in der Richtung *x—x* blos durch die Corticalis geführt werden, weder im einen noch im anderen Falle Mortificationskegel zu Stande kommen. Sobald aber bei den Verstümmelungen auch ein Theil der Marksubstanz abgetragen wird, so entstehen sowohl in dem einen wie in dem anderen Falle Mortificationskegel und zwar von um so breiterer Basis und kürzerer Achse, je mehr von dem Marktheil abfiel; — so sind bei in den Richtungen *z—z* gemachten Schnitten breitere Kegel, als bei den Richtungen *y—y*; bei der Richtung *j—j* noch breitere als bei *z—z*.

2) *Die Form der Mortificationskegel entspricht nur dann einem geradachsigen mit der Spitze in die Nierenpapille fallenden Kegel, wenn die Verstümmelung parallel mit der Längsachse der Niere ausgeführt wird, bei jeder anderen Verstümmelungsrichtung dagegen ist die Kegelachse gekrümmt,* und zwar ist ihre Convexität gegen die senkrechte Achse der Niere, ihre Concavität aber gegen den Hilus gerichtet. Die grösste Krümmung entsteht, wenn die Verstümmelung an den beiden Seiten des Hilus zunächst gelegenen Theilen ausgeführt wird. Diese Regel wird durch Fig. 7. versinnlicht, wo bei der mit der Längsachse parallel geführten Verstümmelungsrichtung *x—x* der geradachsige Mortificationskegel *a-b—o* entsteht, während die Achse des bei der Verstümmelung *y—y* entstandenen Kegels *a—c—o* gekrümmt, des bei der Richtung *z—z* entstandenen *z—d—o* noch gekrümmter ist.

Wie lassen sich diese experimentell-pathologischen Befunde erklären?

Dass in der Marksubstanz, wenn bei der Verstümmelung ein Theil derselben abgetragen wurde, jener kegelförmige Theil, welcher zwischen der der Marksubstanz entsprechenden Verstümmelungsfläche und der Nierenpapille liegt, abstirbt, ist begreiflich, wenn wir in Betracht nehmen, dass jener Theil durch die Verstümmelung von allen drei Blutquellen ausgeschlossen wird, die zur Ernährung

der Medullarsubstanz dienen. Aus allen diesen erhält nämlich die Medullarsubstanz das Blut von der Grenzlinie zwischen Mark- und Rindensubstanz her — und zwar durch die Virchow'schen *Vasa recta* unmittelbar von der Grenzlinie — durch die Bowman'schen Vasa recta von jenseits der Grenzlinie, aus dem inneren Theil der Corticalsubstanz, — durch die Henle-Hyrtl'schen Vasa recta aus dem gesammten Capillarnetze der Rindensubstanz.

Unter solchen Umständen ist es leicht einzusehen, dass, sobald bei Gelegenheit der Verstümmelung auch eine Partie der Medullarsubstanz abfällt, jener Theil derselben, welcher zwischen der Verstümmelungsfläche und der Markspitze gelegen ist, der Quelle, von welcher er das Blut erhält, beraubt wird, und demnach, ohne Nahrung bleibend, mortificirt.

Wird die Verstümmelung blos an der Rindensubstanz, wenn auch genau oberhalb der Grenzlinie, vorgenommen, so entsteht kein Mortificationskegel in der Marksubstanz, ein Zeichen dafür, dass wir durch eine auf diese Weise ausgeführte Verstümmelung nicht im Stande sind einen kegelförmigen Theil derselben von der Ernährung auszuschliessen. In diesem Umstande glaube ich eben einen Anhaltspunkt zur Orientirung darüber gefunden zu haben, von wo die Marksubstanz wenigstens den grössten Theil des sie ernährenden Blutes erhält. Erhält sie es etwa aus dem Capillarnetze der Corticalsubstanz durch die Henle-Hyrtl'schen Vasa recta? *Nein!* denn in diesem Falle müsste unterhalb der Schnittfläche auch dann Mortification eintreten, wenn die Verstümmelung blos an der Rindensubstanz vorgenommen wurde. Bei der Verstümmelung fällt, namentlich wenn dieselbe nahe der Grenzlinie vorgenommen wird, ein beträchtlicher Theil des Corticalcapillarnetzes weg, wodurch natürlich die aus diesen Capillaren entstandenen Vasa recta vom Kreislaufe ausgeschlossen werden. Wenn aber diese kein Blut erhalten, so muss, vorausgesetzt, dass die Vasa recta ausschliesslich oder nur überwiegend sich bei der Ernährung betheiligen, — der unterhalb der Verstümmelungsfläche gelegene Theil mortificiren. Es müsste ein Mortificationskegel entstehen, dessen Basis von der ganzen Verstümmelungsfläche gebildet wird, — oder wenn ein vollkommener Mortificationskegel auch nicht zu Stande käme, — vielleicht weil die Ernährung des unter der Amputationsfläche gelegenen Theiles durch Collateralströme zum Theil aufrecht erhalten würde, — so müsste sich doch eine partielle Mortification zeigen. Untersuchen wir aber eine solche Niere, so finden wir sie unterhalb der Verstümmelungsfläche überall normal. Bei der in Figur 2. dargestellten

Niere, welche, wie erwähnt, 27 Tage nach der Operation aus der Bauchhöhle entfernt wurde, fand ich unterhalb der die Verstümmelungsfläche bedeckenden Narbe nicht einmal fettig degenerirte Harnkanälchen. Eben zu Folge dieses Umstandes kann, glaube ich, die Ansicht ausgeschlossen werden, dass die Ernährung der Medullarsubstanz ausschliesslich oder in überwiegendem Maasse durch die Henle-Hyrtl'schen Vasa recta geschehe.

Schwieriger ist es auf Grund dieser Beobachtungen darüber ins Klare zu kommen, ob und in welchem Grade die Bowman'schen *Vasa recta* auf die Ernährung der Marksubstanz Einfluss haben; und zwar deshalb, weil es unbekannt ist, wie weit ausserhalb der Grenzlinie gegen die Peripherie zu solche Glomeruli zu finden sind, deren Ausführungsgefässe sich als Vasa recta zwischen die Harnkanälchenbündel hinein erstrecken. Wenn wir z. B. wüssten, dass das ganze innere Drittheil der Rindensubstanz von solchen Glomerulis erfüllt sei, so wäre die Frage leicht zu entscheiden. Dann nämlich könnte man auf Grund der gemachten Beobachtungen schliessen, dass die Bowman'schen Vasa recta auf die Ernährung der Marksubstanz ebensowenig irgend einen bedeutenden Einfluss üben, wie die Henle-Hyrtl'schen; denn wenn dies der Fall wäre, so müsste bei der Grenze sich nähernden Verstümmelungsrichtungen das Zustandekommen der Mortificationskegel eintreten, noch bevor die Verstümmelung sich bis in die Marksubstanz erstreckt. Bei Verstümmelungen, die bis in das innere Drittheil der Corticalsubstanz reichen, müsste ebenso totale oder partielle Mortification eintreten, als wenn die Henle-Hyrtl'schen Vasa recta überwiegenden Einfluss auf die Ernährung der Marksubstanz hätten. Da es aber unbekannt ist, wie weit nach aussen von der Grenzlinie sich die den Vasis rectis zum Ursprung dienenden Glomeruli erstrecken, so kann man nach auf Grund solcher gröberen mit blossem Auge gemachten Beobachtungen kein bestimmtes Urtheil über diese Sache abgeben. Dennoch lässt sich auf Grund der Erfahrungen, dass die Mortification in der That nur dann eintritt, wenn auch die Medullarsubstanz verstümmelt wurde; — dass die Grenze der Basis des Mortificationskegels genau an der Grenzlinie zwischen Rinden- und Marksubstanz beginnt: mit grösster Wahrscheinlichkeit schliessen, dass es *nicht die* Bowman'schen *Vasa recta sind, welche das zur Ernährung der Marksubstanz nöthige Blut liefern.*

Da man auf Grund der erwähnten Beobachtungen mit der grössten Wahrscheinlichkeit behaupten kann, dass weder die Henle-Hyrtl'schen, noch die Bowman'schen Vasa recta die Ernährung

der Marksubstanz wesentlich beeinflussen, bleibt nichts Anderes übrig, als anzunehmen, dass in dieser Beziehung die grösste Bedeutung denjenigen Arteriolis rectis zufällt, welche unmittelbar aus der Arteria renalis stammen, von der Grenzlinie aus zwischen die Harnkanälchenbündel der Marksubstanz eindringen, mit anderen Worten: *durch die Virchow'schen Arteriolae rectae ist in der Marksubstanz eine von der Corticalsubstanz bis zu gewissem Grade unabhängige Circulation und Nutrition gegeben.*

Ich glaube aus dem bisher Gesagten auch die zufolge Dr. Cohn's Versuchen (Klinik der embolisch. Gefässkrankheiten 1860) bezüglich des embolischen Processes der Nierenarterie aufgekommene Ansicht ausschliessen zu können, nach welcher für die Ernährung der Medullarsubstanz unter normalen Verhältnissen — ausser den drei Arten Vasa recta — auch noch jene Collateralströme von hier wesentlicherer Bedeutung als sonstwo wären, welche theils aus dem die Pyramiden deckenden, theils aus dem Capillarnetz der Kapsel in das Capillarsystem der Medullarsubstanz einströmen, im ersten Falle mittelbar durch die Rindensubstanz, — im zweiten unmittelbar.

Dass die Ernährung der Medullarsubstanz, wenn einem Theil derselben die Blutzufuhr aus der Nierenarterie abgeschnitten wird — durch diese Collateralströme nicht bewerkstelligt werden kann, und demnach die Collateralströme bei der Ernährung der Marksubstanz keine bedeutende Rolle spielen, geht schon aus dem Umstande hervor, dass bei solchen Verstümmelungen, wo auch die Marksubstanz mitgenommen wurde — Mortificationskegel entstehen. Wenn die Nebenströme die Marksubstanz ernähren könnten, wäre es gewiss schwer einzusehen, warum in Folge der Verstümmelung kegelförmige Theile der letzteren absterben, da sie hierdurch den ernährenden Collateralstörmen durchaus nicht verschlossen werden.

Ich bemerke hier, dass die Mortificationskegel auch dann zu Stande kommen, wenn bei der Präparirung der Niere die Gefässe, welche die Collateralströme liefern, unverletzt blieben, — wenn ich nämlich die Niere vor der Verstümmelung aus ihrer Kapsel nicht herauslöste.

Dass bei solchen Verstümmelungen, welche die Cortical- und Marksubstanz zugleich betreffen, jener kegelförmige Theil, welcher zwischen der, der Medullarsubstanz angehörigen Verstümmelungsfläche und der Nierenpapille liegt, von der Circulation ausschliessbar ist, während dies bei nur durch die Corticalis gemachten Verstümmelungen nicht geschieht, das wird auch durch folgenden einfachen Versuch bewiesen.

Im lebenden Kaninchen präparirte ich von rückwärts her beide Nieren, so dass sie von der Kapsel entblösst vor mir waren. Nun schnitt ich an der linken Niere parallel mit der Längsachse durch Cortical- und Medullarsubstanz ein Stück ab; an der rechten Niere entfernte ich ebenfalls ein Stück, aber nur Corticalsubstanz. Hierauf öffnete ich die Blutgefässe der Nieren und liess beide verbluten. Später nahm ich die Nieren aus dem Thiere heraus, und fand: dass an der linken Niere jener kegelförmige Theil, welcher zwischen der, dem Marktheil angehörigen Verstümmelungsfläche und der Nierenpapille liegt, das Blut behalten hatte, während die sonstigen Theile der Marksubstanz wie auch die Rindensubstanz ganz blutleer waren. Der Längen- und Querschnitt dieser linken Niere wird in Fig. 8. (Taf. XI.) sub *A.* und *B.* dargestellt. Sub *A.* ist der Längendurchschnitt der Niere dargestellt: es ist das Durchschnittsdreieck *a—b—c.* des blutreichen Kegels in der anämischen Umgebung zu sehen. Sub *B.* ist in der anämischen Medullarsubstanz das Durchschnittsdreieck des Kegels im Querschnitte zu sehen. An der rechten Niere (Fig. 8. *C.*) war nach der Verblutung sowohl die Cortical- wie auch die Medullarsubstanz ganz anämisch, ein Beweis dafür, dass das Blut aus allen Theilen der Medullarsubstanz ausfliessen konnte, nicht so wie bei der linken Niere, in welcher aus dem erwähnten kegelförmigen Theil der Marksubstanz das Blut sich nicht entfernen konnte, sondern so viel zurückblieb, als dort im Momente der Verstümmelung enthalten war.

Ich versuchte die oben erwähnten Verhältnisse auch an Nieren getödteter Kaninchen zu demonstriren. An einem solchen Kaninchen präparirte ich in der Bauchhöhle die Aorta abdominalis mit den Nierenarterien aus, so dass dieselben mit beiden Nieren im Zusammenhange blieben. Dann schnitt ich von jeder Niere je ein Stück parallel mit der Längsachse an der einen blos von der Corticalis, an der anderen auch von der Medullarsubstanz ab. Hierauf unterband ich die Aorta abdominalis unterhalb der Nierenarterie, injicirte beide Nieren mit färbiger Masse, und fand, dass an jener Niere, an welcher neben der Corticalis auch die Medullarsubstanz abgetragen worden war, der oft erwähnte kegelförmige Theil der Marksubstanz ungefärbt blieb, während an der anderen Niere die ganze Medullarsubstanz gefärbt wurde.

Aus dem bisher Gesagten ist ersichtlich, warum in dem einen Falle Mortification eintritt, während sie im anderen ausbleibt. Ich

will nun nur noch Einiges über die verschiedenen Formen des Mortificationskegels erwähnen.

Der Umstand, dass bei verschiedener Schnittrichtung Mortificationskegel von verschiedener Form entstehen, findet seine Erklärung in der eigenthümlichen Anordnung der Harnkanälchenpyramiden und der Vasa recta. Es sind nämlich in einer *monopapillären Niere* die primären Pyramiden so geordnet, dass sämmtliche Pyramidenspitzen in der Papille vereinigt sind. Die Grundflächen derselben aber die Oberfläche der Niere bilden. Aus dieser Ursache ist die Achsenrichtung nur bei jenen Pyramiden gerade, deren Richtung der senkrechten Diagonale der Niere mehr weniger entspricht, während die Achsen der übrigen Pyramiden gekrümmt sind. Die stärkste Krümmung zeigen die Achsen jener Pyramiden, deren Basis unmittelbar seitlich von dem Hilus liegt, ebenso wie in einem Blumenstrauss nur der Stengel der in der Mitte befindlichen Blume senkrecht steht, während alle übrigen, am meisten die peripher stehenden geneigt sind. Zwischen die so angeordneten Harnkanälchenbündel dringen von der Grenzlinie her die Vasa recta in die Medullarsubstanz radiär convergirend gegen die Papille zu. Wegen dieser Anordnung der Harnkanälchenbündel und der Blutgefässe, muss bei durch Rinde und Marksubstanz geführten Schnitten eine derartige kegelförmige Mortification entstehen, dass deren Spitze in die Papille, oder nahezu dieser fällt, und deren Basis von dem Medullartheil der Verstümmelungsfläche gebildet wird. Die Achsenrichtung des Mortificationskegels hängt ab von der Achsenrichtung der aus der arteriellen Circulation ausgeschlossenen Harnkanälchen und Vasa recta.

Aus dem bisher Erwähnten geht hervor, dass wir in der Verstümmelung eine geeignete Methode haben, um beliebige, unterhalb der Schnittfläche gelegene kegelförmige Theile der Medullarsubstanz, bald von der einen, bald von der anderen, bald von sämmtlichen Blutquellen auszuschliessen, von denen die Medullarsubstanz mit Blut versehen wird. Bei oberflächlicher Verstümmelung der Corticalis, wird den unterhalb der Verstümmelungsfläche gelegenen Harnkanälchenbündeln nur jenes Blut theilweise vorenthalten, welches durch die Henle-Hyrtl'schen Vasa recta in sie fliesst. Wird die Corticalis näher zur Grenzlinie verstümmelt, so ist der unterhalb der Verstümmelungsfläche gelegene Marktheil in gewissem Grade auch von jener Blutquelle abgeschnitten, welche ihren Inhalt durch die Bowman'schen Vasa recta in das Mark sendet. Wird die Verstümmelung durch die Marksubstanz vorgenommen, so ist einem

kegelförmigen Theile derselben auch noch jenes Blut genommen, welches unmittelbar aus der Nierenarterie durch die Virchow'schen Vasa recta in das Mark strömt. Und da wir nach diesen Verstümmelungen die Erfahrung machten, dass im ersten und zweiten Falle in dem unterhalb der Verstümmelungsfläche gelegenen kegelförmigen Marktheile keine wesentliche Nutritionsstörung auftritt; dass er nur dann abstirbt, wenn ihm auch das durch die Virchow'schen Vasa recta kommende Blut entzogen ist, so folgt, dass die Virchow'schen Vasa recta bei der Ernährung der Marksubstanz die wesentlichste Rolle spielen. Natürlich ist damit nicht gesagt, dass die Henle-Hyrtl'schen und Bowman'schen Vasa recta sich an der Ernährung der Marksubstanz durchaus nicht betheiligen, sondern nur soviel bewiesen, dass der Hauptantheil den Virchow'schen Gefässen zukommt, welche die Nutrition der Marksubstanz auch dann noch vollständig aufrecht erhalten können, wenn dieselbe von den zwei anderen Gefässarten gar kein Blut erhält. Andererseits kann auch nicht behauptet werden, dass die Virchow'schen Vasa recta nur zur Nutrition der Marksubstanz dienen; ja die klinische Erfahrung, dass die Marksubstanz selbst nach dem Zugrundegehen der Corticalgefässe, wo also von den Henle-Hyrtl- und Bowman'schen Gefässen zu ihr durchaus kein Blut gelangt, noch immer secernirt, manchmal selbst die Norm überwiegende Harnmengen liefert: scheint dafür zu sprechen, dass die Virchow'schen Vasa recta nicht nur bei der Nutrition, sondern auch bei der Secretion mitwirken, wenigstens in Fällen, wo das Corticalabsonderungsgebiet zu Grunde gegangen. Doch kann in diesen Fällen die Marksubstanz nur die Wasser absondernde Thätigkeit der Corticalis compensiren, nicht aber die Productionsfähigkeit der fixen Bestandtheile des Harns.

In den Tubulis contortis der Corticalsubstanz besteht nämlich ein fortwährender Zerfallprocess von Zellen (*Allg. med. Centr.-Zeit. 1872. 10. Jul. Kurze Mittheilung über die histologische Structur und physiologische Function der Malpighi'schen Körperchen und der bogig gewundenen Harnkanälchen der Niere*). Die Körnchen der zerfallenen Zellen verflüssigen sich allmälig und bieten neue fixe Bestandtheile zu den fixen Bestandtheilen der durch die Glomeruli abfiltrirten Flüssigkeit. Die zerfallenen Zellen aber werden durch Theilung der die Wandungen der Bowman'schen Kapseln auskleidenden Epithelzellen ersetzt, diese neuen Zellen werden mit dem aus den Glomeruli rinnenden Flüssigkeitsstrom in die Tubuli cortorti geführt, wo sie allmälig dem Zerfall und der Verflüssigung anheimfallen. Dieser dem Zerfall und der Verflüssigung in den Schweiss-

drüsen ähnliche Process ist die physiologische Aufgabe der Bowman'schen Kapseln und der Tubuli contorti; während die Filtration des Wassers und der krystalloiden Zersetzungsproducte den Glomerulis zukommt. Wenn in Folge pathologischer Processe die Glomeruli, die Bowman'schen Kapseln, die Harnkanälchen zu Grunde gegangen, so ersetzt die Medullarsubstanz noch lange Zeit hindurch die Wasserabsonderung, unzweifelhaft mit Hülfe der Virchow'schen Vasa recta; die — fixe Bestandtheile producirende — Thätigkeit der Tub. contorti und Bowman'schen Kapseln aber können die geraden Harnkanälchen der Medullarsubstanz nicht compensiren, — der körnige Zerfall und die allmälige Verflüssigung der hier befindlichen Zellen kann wegen ihrer solideren Beschaffenheit nicht stattfinden. Deshalb finden wir, dass bei solchen pathologischen Nieren, wo die Medullarsubstanz trotz der Functionsunfähigkeit der Corticalis viel Wasser von dem Blute abfiltrirt, der producirte Harn von geringem spec. Gewichte und an fixen Bestandtheilen arm ist.

Noch einen Umstand kann ich nicht unerwähnt lassen. Prof. Simon machte bei Gelegenheit seiner genialen Nierenexstirpation die Erfahrung, dass der plötzliche Functionsstillstand der einen Niere von keinen schlechten Folgen begleitet ist, da die andere Niere die Function übernimmt; — dass das Thier mit einer Niere lebensfähig ist, dass, consecutive Hypertrophie ausgenommen, an der anderen Niere keine Nachtheile entstehen.

Bei den oben erwähnten Versuchen — wenigstens in 15 Fällen — liess ich die verstümmelte Niere in dem Thiere, entfernte sie dann in gewisser Zeit, nachdem ich die Gefässe und den Ureter unterbunden, und liess das Thier am Leben. Die von Simon gewonnenen Erfahrungen werden auch durch auf diese Art ausgeführte Nierenexstirpation im Allgemeinen bestätigt, so dass dies als neuere experimentelle Basis dafür dienen kann, dass die einseitige Nierenexstirpation in physiologischer Hinsicht keine Contraindicationen hat.

Ich erwähnte auch, dass die nur an der Corticalsubstanz verstümmelten, in die Bauchhöhle zurückgegebenen und später wieder der Bauchhöhle entnommenen Nieren gesund waren. Die Störung der Harnsecretion währte nur 3—4 Tage, nach welcher Zeit der frühere physiologische Zustand wieder zurückkehrte.

Die Methode der halbseitigen Nierenexstirpation, als ein Verfahren der operativen Chirurgie zu gewissen Heilzwecken, liegt noch zu sehr in ihrer Kindheit, als dass man ohne einen gewissen Rückhalt und ohne Kühnheit daran denken könnte. Die Zufälle,

welche nach an Thieren ausgeführter halbseitiger totaler Nierenexstirpation auftreten, rechtfertigen diese überaus grosse Behutsamkeit und Besorgniss nicht.

Ich halte mich zwar nicht für competent, die Aufmerksamkeit der operativen Chirurgie in Betreff der Nephrotomie nach einer neuen Richtung hin anzuregen; wenn aber irgend ein Operateur wegen einer, nur auf einzelne Theile der Rindensubstanz beschränkten pathologischen Veränderung (Abscess — Cysten etc.) — bei Erwägung sonstiger Verhältnisse — die *totale Exstirpation* der betreffenden Niere angezeigt sehen sollte: — so wäre es auf Grund der oben erwähnten Erfahrungen nicht ganz ungerechtfertigt, nur *die partielle, ausschliesslich auf die Corticalsubstanz beschränkte Nephrotomie zu versuchen.*

Erklärung der Abbildungen. (Tafel XI.)

Fig. 1. Parallel der Längsachse ausgeführte Verstümmelung durch die Cortical- und Medullarsubstanz. *a—b—c* Mortificationskegel.

Fig. 2. Parallel der Längsachse ausgeführte Verstümmelung durch die Corticalis. Kein Mortificationskegel.

Fig. 3. Zweifache Verstümmelung durch Rinden- und Marksubstanz, mit die Längsachse kreuzender Schnittrichtung. Zweifacher Mortificationskegel.

Fig. 4. Zweifache Verstümmelung durch die Corticalis, mit die Längsachse kreuzender Schnittrichtung. Keine Mortificationskegel.

Fig. 5—6. Schematische Zeichnung, um die verschiedene Grösse der Mortificationskegel bei mit der Längsachse paralleler und dieselbe schneidender Verstümmelungsrichtung und verschiedener Grösse der abgetragenen Stücke darzustellen. Bei der Richtung *x—x* kömmt weder im einen noch im anderen Falle Mortification zu Stande. Nach Verstümmelung in der R. *z—z* besitzen die Mortificationskegel eine breitere Basis und kürzere Achse, als nach d. R. *y—y*; die Schnittrichtung *j—j* bedingt wieder eine breitere Basis und kürzere Achse als *z—z*.

Fig. 7. Schematische Zeichnung, um die Formveränderungen der Mortificationkegel bei verschiedener Schnittrichtung darzustellen. Bei dem parallel mit der Längsachse durch Mark und Rinde in der Richtung *x—x* geführten Schnitte entsteht der Mortificationskegel *a—b—c*, bei dem Schnitte *y—y* ist die Achse des Mortificationskegels geneigt, noch mehr ist es der durch den Schnitt *z—z* entstandene Mortificationskegel.

Fig. 8. Bei einem Kaninchen wurden beide Nieren am Rücken auspräparirt; an der linken Niere wurde die Cortical- und Medul-

larsubstanz, an der rechten blos die Corticalis parallel mit der Längsachse verstümmelt; hierauf wurde durch Eröffnung der Nierenblutgefässe Verblutung bewirkt.

A = die linke Niere im Längendurchschnitt, *a—b—c* Medullartheil behielt das Blut.

B = der Querschnitt derselben Niere.

C = rechtseitige Niere, deren Rinden- und Medullarsubstanz blutleer ist.

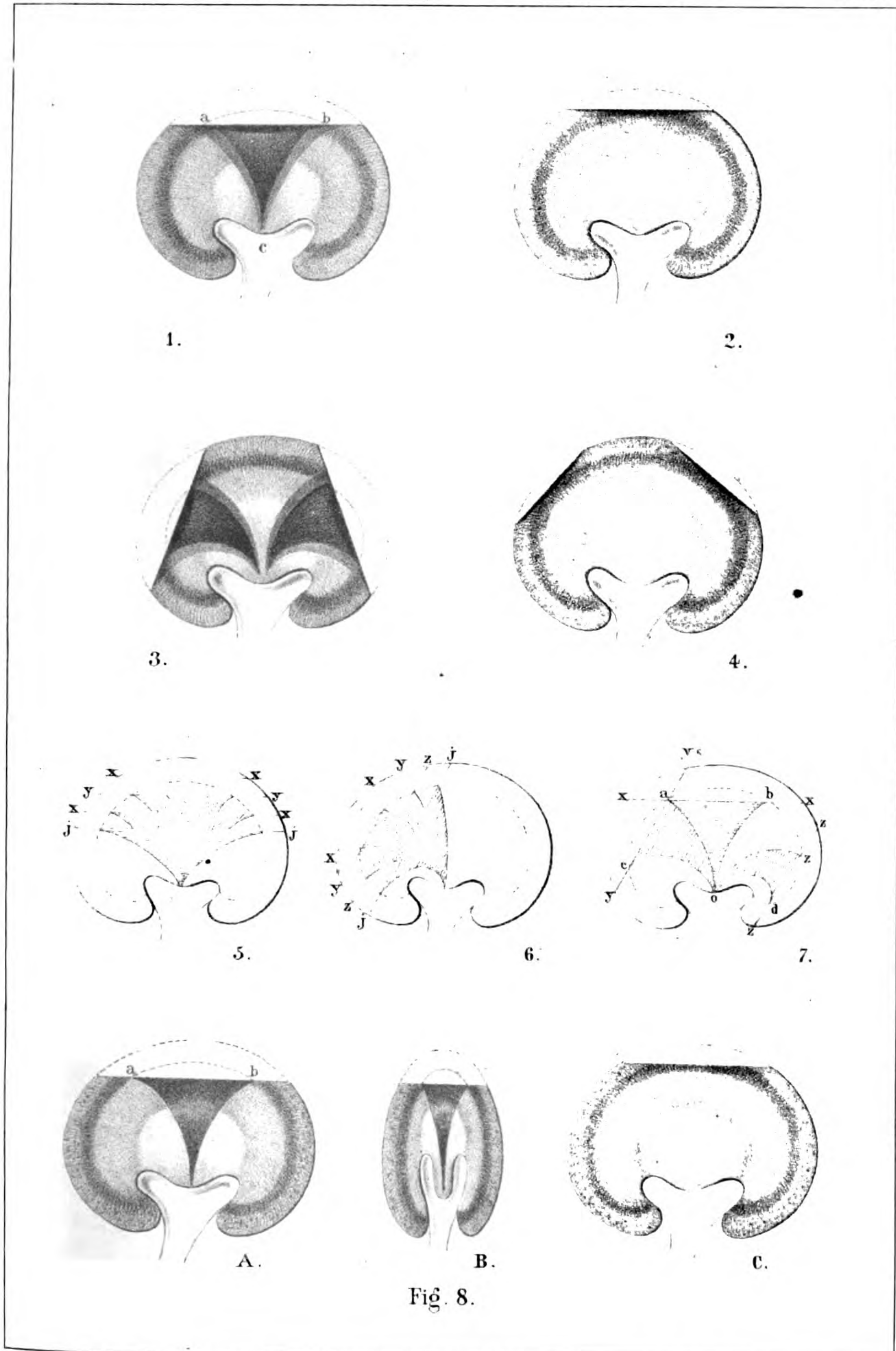
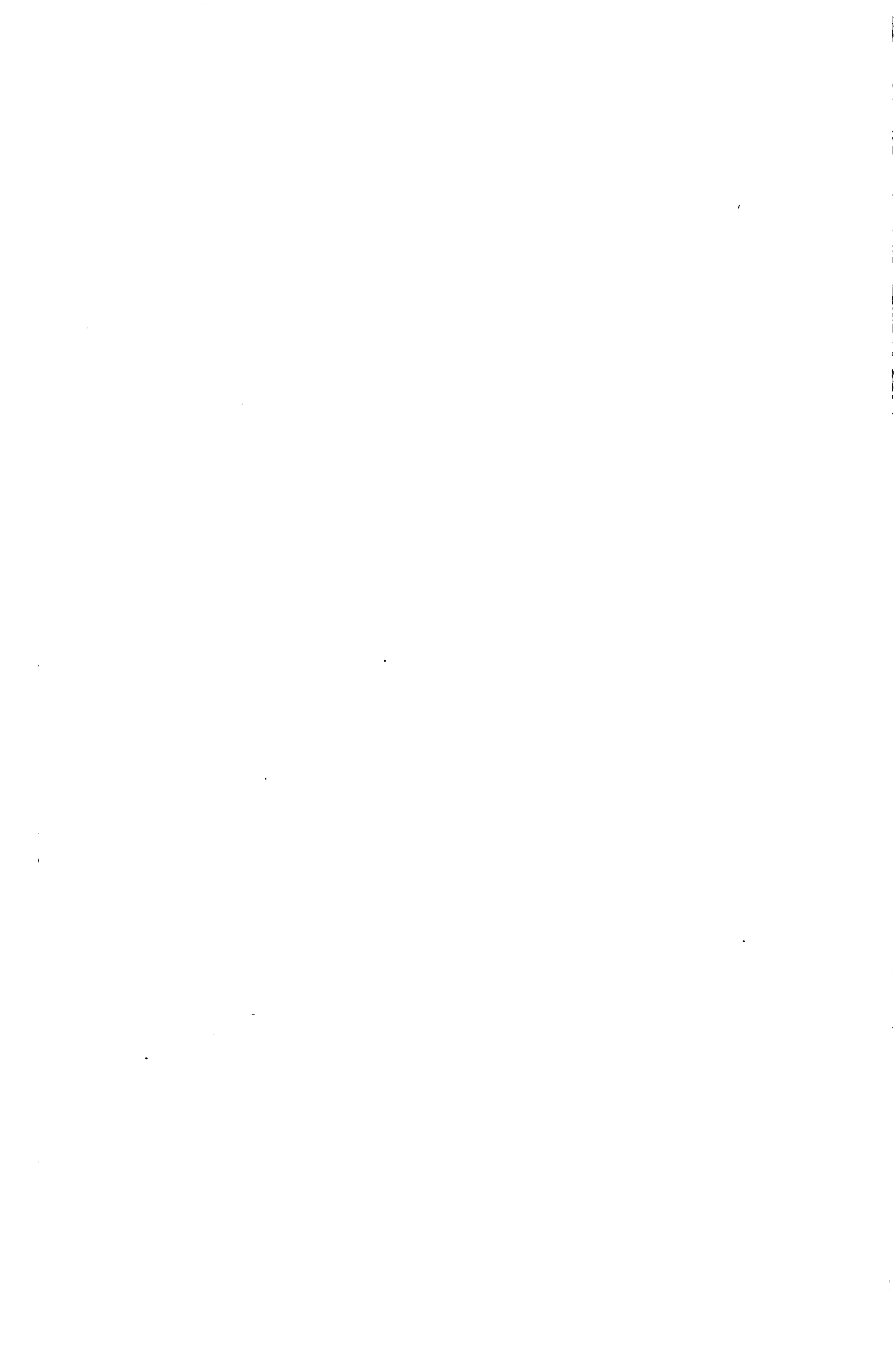


Fig. 8.



XVI.

Ueber die Wirkung des Fäulnissprocesses auf den lebenden Organismus

von

Dr. S. Samuel
in Königsberg.

Die souveräne Herrschaft, welche der Fäulnissprocess über jede todte organische Substanz ausübt, deren er habhaft werden kann, lässt seinen Einfluss auf den lebenden Organismus als eine Cardinalfrage der Biologie betrachten. Ist die Fäulniss eine Arbeitsleistung der kleinsten organischen Wesen, der Bacterien, so wird es allein der Untersuchung am *lebenden Thiere* beschieden sein, mit Sicherheit festzustellen, unter welchen Umständen die Ansiedlung und Vermehrung der Fäulnissbacterien im lebenden Organismus stattfinden kann und inwieweit sie, einmal angesiedelt, *gleiche Wirkung auf Leben wie auf Tod* auszuüben vermögen.

Dies ist an sich ein Gegenstand von so eminenter physiologischer Wichtigkeit, dass pathologische Erwägungen das Interesse nur zu verbreitern, aber nicht mehr zu vertiefen vermögen. Unbeachtet für die Fragestellung wird aber gewiss nicht der Gesichtspunkt bleiben dürfen, dass von allen pathogenen Bacterien, welche lebendige Träger der Contagien zu sein angeschuldigt werden, kaum andere in gleich umfassendem Umfange zur Untersuchung gestellt werden können. *Denn was der Entzündungsprocess für die Ernährungsstörungen ist, ist der Fäulnissprocess für die Infectionslehre*, der feste experimentelle Halt, der sichere Boden, von dem aus die Forschung in bisher unbetretene Regionen vorzudringen vermag.

Vor längerer Zeit bereits, als ich am Kaninchenohre die verschiedensten Formen der Entzündung in beweiskräftigen Bildern hergestellt, trieb es mich, zu versuchen, ob sich nicht an demselben Objecte auch etwas Charakteristisches für den Fäulnissprocess ge-

winnen liesse. Was ich fand (Vorläufige Mittheilung. Centralblatt 1871 Nro. 20) war ermuthigend genug, um am lebenden Thiere den Process weiter und weiter zu verfolgen. Weiter in dem Sinne, dass ich bald erkannte, als ein wie feines Reagens das Ohr auch hier sich wieder bewährt, — doch aber als ein zu feines, um schlechthin als mustergültiges dastehen zu können. Dies führte zu einer Vervielfältigung der Angriffspunkte, zur Würdigung der localen Verhältnisse. Weiter aber auch in einem ganz anderen Sinne. So lange die Fäulniss als ein rein chemischer Vorgang galt, durfte man darauf rechnen, dass die Wirkung der Stärke des Giftes adäquat, intensive Fäulnissvorgänge also nur durch starke Fäulnissgifte hervorgebracht werden können. Diese Vorstellung schloss die Consequenz in sich, dass die Fäulniss nicht jederzeit gleich verderbliche Producte erzeugen werde und dass die schlimmsten selbst durch Dilution eine Linderung erfahren können. Dieser ganze Ideenkreis, der ein relatives Sicherheitsgefühl der Sepsis gegenüber zu erzeugen vermochte, wurde durch den Bacterienursprung der Fäulniss aufs Tiefste erschüttert. Angesichts der perniciösesten Fäulnissprocesse im Körper musste man sich sagen: Wie? Und solche Processe sollen das nothwendige Product einer jeden grösseren oder geringeren Anzahl von Fäulnissbacterien werden, die durch irgend eine offene Wunde Gelegenheit gefunden haben, einzudringen, sich anzusiedeln und in infinitum zu vermehren? Nur unseres Hautschutzes brauchen wir beraubt zu sein, um im Leben schon hülflos ihnen preisgegeben zu sein? Und wie leicht können sie die Gelegenheit finden, ihr Parasitendasein schon im lebenden Körper fortzusetzen! Denn diese unsere Todfeinde sind rings um uns, in der Luft, im Wasser. Wenn auch von der Luft aus die Inficirung weit langsamer geschieht, als durch Wasser und unreine Oberflächen (Burdon-Sanderson), so führt doch der Staub nebst grösseren Körpern auch früher oder später Bacterien ein. Noch mehr Gefahr droht aber von jedem Wasser, denn, wenn sie sich auch oft nur in geringer Zahl und ohne Vermehrung in Ruhe oder Dauerzellenzustand darin befinden, so gerathen doch diese Keime in Vegetation und vermehren sich ins Unendliche, sobald sie geeignete Nahrung finden. (Ferdinand Cohn, Untersuchungen über Bacterien im 2. Heft seiner Beiträge zur Biologie der Pflanzen 1872). Geeignete Nährflüssigkeit aus Wasser, Salzen, Stickstoff ist aber im thierischen Körper in üppiger Fülle, die hohe Temperatur muss zudem das Wachsthum beschleunigen. Zu welchen Massen sich unter günstigen Umständen diese kleinsten aller Wesen entwickeln können, ist nicht blos Gegenstand

sinnreicher Berechnungen gewesen, sondern bereits Object der Technik bei der Production von Hefezellen. In Betreff der Fäulnissbacterien zeigt aber jeder faulende Eiweissklumpen, wie rasch deren Vermehrung bis zu unzählbaren Milliarden vor sich geht.

Verhängnissvolle Aussichten! — Kein Zweifel jedoch, übten diese Wesen gleiche Herrschaft auf Leben wie auf Tod, des Menschen Kampf um das Dasein wäre ein sehr schwieriger, die Kriege zum Mindesten hätten längst mit stumpfen Waffen geführt werden müssen.

Offenkundige Thatsachen widerstreben doch dieser ganzen Vorstellung. Es ist allbekannt, dass eine ausgebildete Sepsis, alle Wunden ineinander gerechnet, doch relativ sehr selten ist. Sie kommt vor. *Eben, dass Wundfäulniss vorkommt, beweist ebenso unwiderlegbar die Möglichkeit der intensivsten Fäulnissprocesse am lebenden Körper, wie deren relative Seltenheit die Wirksamkeit beschränkender Bedingungen nachweist.* So stehen wir hier vor einem Gegensatze zwischen Theorie und Thatsache, den das Experiment allein zu schlichten vermag.

Zu den von Alters her anerkannten septischen Vorgängen hat man jedoch neuerdings noch ganz anderen Krankheiten einen septischen Ursprung zugeschrieben. Seit längerer Zeit bereits wird für das Erysipel mit ebenso grosser Bestimmtheit der Satz behauptet als bestritten, dass es einfach putride Stoffe oder die Secrete sind, die sich unter gewöhnlichen Verhältnissen an eiternden und jauchenden Wunden bilden, welche dieses Gift für sich allein constituiren. Der Beweis fehlte, denn wenn wir bei Thierexperimenten Eiter; Jauche und putride Flüssigkeiten unter die Haut injiciren, so bekommen wir oft genug acute, rasch über eine ganze Extremität sich ausbreitende Eiterungen oder Verjauchungen des Zellgewebes, nie aber ein einfaches, legitimes Erysipel. (Volkmann, Erysipelas, Rose etc. S. 132). Man wird nicht sagen können, dass diese Aufgabe in der neuesten Arbeit von Orth über das Erysipel gelöst ist, denn auch er hat nicht das einfache legitime Erysipel erzeugt, sondern jenes Erysipelas malignum, dessen ätiologischer Connex mit dem Erysipelas simplex eben erst zu beweisen sein wird. Er hat sich aber auch gar nicht einmal die Aufgabe in unserem Sinne gestellt, sondern glaubte in der fortpflanzungsfähigen Wirksamkeit des Inhalts einer Erysipelblase *ein specifisches Erysipelasgift* zu erkennen, „welches die Fäulniss nicht im Stande ist, völlig zu vernichten, sondern nur abzuschwächen" (Orth, Untersuchungen über das Erysipel. Dieses Archiv Band I. S. 81 u. folgende). Ja er

er beweist die Specifität eben dadurch, dass er in den mit gleichen Mengen putrider oder bacterienhaltiger Flüssigkeit angestellten Controllversuchen bis jetzt keine ähnlichen Symptome erzielen konnte. Danach wäre also das Erysipelas malignum keine septische, sondern eine specifische Mykose, das Erysipelas simplex aber ätiologisch noch gar nicht erkannt.

Aber noch ganz andere und viel ausgedehntere Wirkungen sind neuerdings der Sepsis zugeschrieben worden. Die Beobachtung, dass die Continuitätstrennungen der inneren Organe (Gehirn, Lunge, Leber, Darm), mögen sie durch das Projectil oder indirect durch Sprengung losgelöster Körpertheile oder losgerissener Fremdkörper bedingt sein, keine entzündlichen Veränderungen nach sich ziehen, ja, dass die reparativen Neubildungsprocesse in ihnen oft nicht den Umfang erreichen, um die Schusskanäle zum Verschluss zu bringen, hat Klebs und Socin (Beiträge zur Anatomie der Schusswunden) zu der Idee geführt: auch getödtete Theile brauchen nicht zu eitern, sie können langsam moleculär zerfallen, und allmälig resorbirt werden; *wenn sie also eitern, ist nicht das Absterben, sondern das Abfaulen der Grund der Eiterung.*

Gedenken wir noch der andern zahlreichen Fälle, wo das Auffinden von Sporen in Krankheitsherden, das Nebeneinander in der Leiche zu dem Schlusse eines ursächlichen Zusammenhanges geführt hat (der Pneumomykosen, Dermatomykosen), der zahlreichen Krankheiten ferner, die durch verschiedene andere Bacterienarten erzeugt sein sollen, der Diphterie, des Milzbrandes, Pocken, Scharlach, Masern, Cholera etc., so können wir nicht zweifeln, dass wir an der Schwelle einer Aera des Bacterien-Contagiums stehen. Die Lehre vom Contagium vivum hat schon öfter in der Medicin Glauben gefunden und bereits zu Leeuwenhoek's Zeiten hat der stets sehr rege Ideenflug der Aerzte das Räthsel der Epidemien durch mikroskopische Pestfliegen erklären zu können geglaubt. Soll also der durchaus berechtigte hoffnungsvolle Gedanke fruchtbringend werden für unsere Naturerkenntniss, soll er nicht an seiner eigenen Schrankenlosigkeit scheitern, so gilt es — für unsere Aufgabe zunächst festzustellen, nicht blos, welche Krankheiten durch die septische Mykose erzeugt werden können, sondern vor allem, *unter welchen Umständen so verschiedenartige Wirkungen, wie Septicämie und gutartige Eiterung, Jauchung und einfaches Erysipel, durch dieselbe Ursache erzeugt werden,* vorausgesetzt, dass dies überhaupt der Fall ist.

Dies die Aufgabe. Ehe wir jedoch an die eigenen Untersuch-

ungen gehen, ist es unerlässlich, eine kurze Darstellung des ausserhalb des thierischen Körpers verlaufenden Fäulnissprocesses zu geben.

Die Auflösung der organischen Substanz zu Ammoniak, Kohlensäure und Wasser vollzieht sich unter Erscheinungen, welche durch ihre Auffälligkeit vor Ignorirung geschützt waren. Trotzdem die Fäulniss das unentrinnbare Loos aller irdischen Grösse von je gewesen, gehört dennoch der Process zu den am wenigsten gekannten Naturerscheinungen. Wie das Endziel erreicht wird, ist in wesentlichen Dingen noch unbekannt, wir wissen nur jetzt, wodurch es erreicht wird. Die Fäulniss ist eine Arbeitsleistung der kleinsten organischen Wesen, der Bacterien, durch deren Abhaltung oder Tödtung daher auch die Fäulniss gehindert werden kann. So viel wissen wir, mehr jedoch nicht. Unsicher ist es schon, welche Art von Bacterien es ist, die als eigentliches Fäulnissferment zu betrachten ist. Gesellschaftlich wie auch sonst wohnen in Fäulnissaufgüssen Monas crepusculum, Bacterium termo, Bacillus subtilis, also Kugel-, Stäbchenbacterien, auch Schraubenbacterien der verschiedensten Art nebeneinander. Ferdinand Cohn findet Bact. termo nicht nur an Zahl überwiegend und eine Zeit lang sich in der Regel ganz allein, fast ohne fremde Beimischung vermehrend, sondern er fasst auch diese Bacterienform als das eigentliche Fäulnissferment auf. Er sagt l. c. S. 169: „Bact. termo vermehrt sich in sehr kurzer Zeit in allen thierischen und pflanzlichen Aufgüssen, Anfangs allein in unendlicher Zahl Schwärme bildend und verschwindend, sobald sich andere Arten vermehren, denen sie zur Nahrung dient; sie findet sich von Neuem im Uebermaass, sobald die Infusion zu stinkend wird, als dass andere Arten darin leben können. In unzählbaren Myriaden erfüllen sie das Wasser, sobald in ihm Fäulnissstoffe vorhanden, mitunter so dicht, dass das Wasser zu einer lebendigen Gallerte wird; sie vermehren sich, so lange die Fäulniss fortschreitet, und schwinden, wenn sie vorüber ist. In ähnlicher Weise, wie Hefe das Ferment der Alkoholgährung, ist meiner Ueberzeugung nach Bact. termo das Ferment der Fäulniss. Ich vermuthe sogar, dass die übrigen Bacterien, obwohl sie zum Theil wenigstens bei dem Fäulnissprocesse mitwirken, doch dabei nur eine secundäre begleitende Rolle ausüben, während Bact. termo der primäre Erreger der Fäulniss, das eigentlich saprogene Ferment ist“.

Pathologischerseits hingegen fand man in fauligen Wundsecreten kleine runde bewegungslose Zellen in Haufen dichtgedrängt aneinander liegend oder zu rosenkranzförmigen Fäden vereinigt, die Klebs bekanntlich als Microsporon septicum hingestellt hat, und

Orth glaubt mit Entschiedenheit jede Betheiligung der länglichen stäbchenförmigen, mit lebhafter Eigenbewegung begabten ganz unschädlichen Fäulnissvibrionen an dem Zustandekommen der durch Sporen veranlassten septischen Processe zurückweisen zu können. (Berliner klinische Wochenschrift 1872 Nro. 33). Nach Cohn hingegen erregen die Kugelbacterien, also auch Microsporon septicum, nicht Fäulniss, sondern Zersetzungen anderer Art, sie kämpfen in der Regel mit den Fäulnissbacterien auf dem nämlichen Boden um das Dasein und ihre Producte werden, wenn sie unterliegen, von den Fäulnissbacterien zerstört.

Es steht demnach so, dass Bacterium termo, welches jetzt als das alleinige Fäulnissferment ausserhalb des Körpers angesehen wird, bei den Fäulnissprocessen im Körper nicht angetroffen wird, in welchen im Gegentheil eine Spore, Microsporon septicum, in grösster Menge aufzufinden ist. Den versöhnenden Gedanken, ob die Sporen nicht blos jüngere Entwickelungszustände von Bacterium termo sind, weist Cohn zurück (l. c. S. 148), „weil die Zoogloeaform von Bacterium termo in der Regel durch die viel reichlicher entwickelte Intercellularsubstanz von den dichtgedrängten Schleimmassen der Kugelbacterien zu unterscheiden ist; auch ist die Intercellularsubstanz der letzteren in der Regel im Wasser leichter löslich“. Klebs meint jedoch (Zeitschrift für experimentelle Pathologie I. Bd. S. 63), es sei noch eine offene Frage, ob das Bacterium termo faulender Flüssigkeiten seine besondere Form der Zusammensetzung der Nährflüssigkeit verdankt; „pathologische Thatsachen, insbesondere das Fortschreiten septischer Infectionsprocesse zu wirklicher Fäulniss machen indess die Zusammengehörigkeit zwischen Microsporon septicum und Bact. termo wahrscheinlich; innerhalb der vielzelligen Familien (Zoogloea) der Micrococcen wachsen diese letzteren zu stabförmigen Gebilden (Bacterien) heran, die sich loslösen und frei beweglich werden.“

Nicht klarer als die organische ist die chemische Seite des Fäulnissprocesses. Die Aufgabe ist weder durch Panum's putrides Gift, noch durch Bergmann's und Schmiedeberg's schwefelsaures Sepsin gelöst, denn es handelt sich darum, die ganze Stufenleiter klarzulegen, in welcher sich die allmälige Umwandlung der Eiweissstoffe bis zu den Endproducten vollzieht. Wohl wissen wir, dass dabei Schwefelverbindungen, wie Schwefelammonium und Schwefelwasserstoff, Leucin, Tyrosin, organische Säuren, wie Buttersäure, Baldriansäure, Ameisensäure, und die verschiedensten Ammoniakverbindungen vorkommen, aber es fehlt uns die nothwendige Einsicht in die Entwickelung und Umwandlung der Stoffe.

Endlich wissen wir noch ganz und gar nichts über die Art und Weise, wie die Bacterien ihre chemische Arbeit verrichten. Nach allen Richtungen der Windrose gehen die Eventualitäten auseinander, welche Cohn für möglich hält. „Sie *zersetzen Eiweiss*, indem sie es *assimiliren*, oder ein flüssiges *Ferment* ausscheiden, das Eiweiss löst oder chemisch verändert, oder indem sie *Sauerstoff* den Albuminaten entziehen, oder grad umgekehrt activen *Sauerstoff* auf die Albuminate *übertragen*. Die Bacterien ernähren sich jedenfalls von den faulenden Eiweissstoffen und haben wahrscheinlich die Fähigkeit, die Eiweissmoleküle zu spalten in Ammoniak, das zunächst von ihnen assimilirt wird, und andere flüssige und gasförmige, zum Theil durch den Geruch charakterisirte Nebenproducte, die wohl auch dazu verwendet werden, unlösliche Verbindungen löslich zu machen, also Muskelfasern in Schleim aufzulösen.“

Die nachfolgende Arbeit hatte es nicht mit dem Fäulnissprocess ausserhalb des Körpers zu thun, sondern nur mit seiner Wirkung auf den thierischen Organismus. Sie fand jedoch auf ihrem Wege Thatsachen, deren Ursachen so sicher ausserhalb gelegen waren, dass sie dahin verfolgt werden mussten. Unerlässlich war es dabei, mir fremde Gebiete, insbesondere in der Mykologie, zu betreten. Eine Dilettantenarbeit darin zu liefern, beabsichtige ich aber nicht, ich will nur beschreiben, was ich gesehen habe, an den Stellen, wo es hingehört.

Die Stadien des Fäulnissprocesses.

Die Frage nach der Identität und Constanz des Stoffes ist die erste, die uns bei jeder Untersuchung und nicht am wenigsten bei denen mit Fäulnissstoffen zu beschäftigen hat. Sind doch hier schon die groben äusseren Veränderungen auffällig im Geruch, in der ganzen physikalischen Beschaffenheit, die allmälige chemische Umwandlung steht ausser aller Frage. Ist nun die Totalwirkung des Fäulnissprocesses auf den ganzen Körper, das Product aller einzelnen Factoren, ein nur quantitativ in sich verschiedenes, oder ist es ein qualitativ differentes? Setzen wir die Antwort sofort an die Spitze: *Nach seinen Wirkungen auf den Organismus zerfällt der Fäulnissprocess in drei verschiedene Stadien: in ein phlogogenes, in welchem er nur Entzündungen zu erzeugen im Stande ist, in ein septogenes, in welchem er auch am lebenden Organismus seinerseits Fäulnissprocesse hervorrufen kann, endlich in ein pyrogenes, in dem er diese Fähigkeit wieder eingebüsst hat und nur noch Eiterungen zu erzeugen fähig ist.* Diese drei Stadien sind von sehr verschiedener Dauer,

nicht streng von einander abgeschlossen, sondern allmälig ineinander übergehend, auf ihrer Höhe aber von charakteristischer Beschaffenheit. Mit dem allmäligen Wechsel der Wirkung ist auch eine allmälige Metamorphose in der faulenden Flüssigkeit verbunden, eine physikalische wie mikroskopische; sie sollen nun gemeinsam geschildert werden.

Der Schilderung zu Grunde gelegt ist die *Veränderung, welche die in Wasser faulende Muskelsubstanz erleidet*, und die Wirkung, welche sie in der ganzen Zeit ihrer Fäulniss ausübt. Faulende Muskelsubstanz ist nicht blos deshalb gewählt, weil von diesem Object relativ wohl am häufigsten Gefahr droht, sondern deshalb vor Allem, weil es seiner Cohäsion wegen den Fäulnissprocess so retardirt, wie dies selten und bei blossen Flüssigkeiten nie der Fall sein wird. In derselben Absicht, der möglichen Verzögerung, um alle Metamorphosen zur Kenntniss zu bringen, ist die definitiv abschliessende Versuchsreihe im Winter angestellt. Es versteht sich, dass die so erlangten Zahlen lange Perioden, wenn auch vielleicht nicht die längsten, ergeben haben. Zum Zwecke grundlegender Studien sind aber diese unentbehrlich. Giebt Ferdinand Cohn an, dass bei seiner am 16. November 1871 angesetzten Nährflüssigkeit bereits am 9. December sich die Flüssigkeit klärte, während ein weisser flockiger Niederschlag von 1 C.-C. Höhe sich zu Boden schlug, so beweist dies nur, um wie viel rascher jede Flüssigkeit fault, deren Fäulniss durch physikalische Bedingungen nicht aufgehalten wird. In meinen Fällen, in welchen ich in einem Porzellangefässe von 46 Grm. 25 Grm. Fleisch in 20 Grm. Wasser faulen liess, so zwar, dass ich den durch Verdunstung und Entnahme von Probeflüssigkeiten entstandenen Gewichtsverlust immer wieder durch Zugiessen von Wasser deckte, dauerte die Fäulniss in der kühlen Jahreszeit länger wie 8 Monate an. Zur Erzielung vergleichbarer Resultate wurde regelmässig dieselbe Quantität Probeflüssigkeit, 1 C.-C., zur Anwendung gebracht, nie mehr. Denn bei unseren Versuchen handelte es sich nicht um Wiederholung der Fieberwirkungen, dies ist längst gethane Arbeit, auch überhaupt nicht um Massenwirkungen, sondern grad umgekehrt um die Intoxications- und Bacterien-Proliferations-Frage, die nur durch kleine Dosen entschieden werden kann. Hin und wieder sah ich mich deshalb veranlasst, noch kleinere Dosen als 1 C.-C. in Anwendung zu bringen, was an den betreffenden Stellen besonders hervorzuheben sein wird Vom 2. Tage der Fäulniss ab entnahm ich Proben, Anfangs täglich, später in längeren Zeiträumen; die mikroskopische Untersuchung

ging mit der Anwendung bei Thieren Hand in Hand. Das Fleisch stammte von gesunden Thieren und wurde nicht klein zerschnitten; auch die Modification dieser Versuchsbedingungen wird ausdrücklich zu erwähnen sein. Eine absolute Gleichheit und Constanz aller Versuchsbedingungen zu erzielen, der Temperatur, des Wassers, der Beschaffenheit des Muskels selbst, ist kaum möglich, erscheint mir auch nicht wesentlich, eine annähernde genügt. Denn die Erlangung *relativer Werthe* ist hier von grösserer Bedeutung, als die absoluter Zahlen.

In der ursprünglich ganz klaren Flüssigkeit sehen wir nach einigen Tagen ein oder mehrere zarte Häutchen sich bilden, während das Fleisch selbst unverändert erscheint. Allmälig geht der rothe Farbestoff des Fleisches in das Wasser über, welches immer dichteren Ueberzug bekommt, auf dem sich hin und wieder noch Schimmel bildet. Die Flüssigkeit, die im Winter in den ersten Tagen gar nicht riecht und erst später den gewöhnlichen faulen Fleischgeruch darbietet, zeigt bei der mikroskopischen Untersuchung meist bereits vom zweiten Tage ab eine Zahl grosser und kleiner in lebhafter Theilung begriffener Bacterien. Wenn auch neben ihnen kleinere Sporen anzutreffen sind, so bleibt doch das charakteristische Bild dieses Stadiums das bewegliche muntere Spiel der Bacterien (Bacterium termo) in sehr wechselnder Grösse. Wiewohl deren Zahl in sehr starker Zunahme continuirlich begriffen ist, *kann* das phlogogene Stadium im Winter bis zum 7. Tage andauern, d. h. die Flüssigkeit ist trotz der Nachweisbarkeit von Bacterien nicht im Stande ihrerseits einen septischen Process am lebenden Körper auszulösen, sondern sie bringt nur eine acute Entzündung hervor und zwar, wie hervorzuheben wichtig ist, eine blosse Resolutionsentzündung, eine solche demnach, welche nach einigen Tagen verschwindet, ohne irgend welche locale Folgen zu hinterlassen. Wir sehen also, *dass hier nachweisbar der Uebergang von Fäulniss-Bacterien erfolgt ist, unter gewöhnlichen, ja unter ganz leichten Entzündungserscheinungen, ohne dass eine locale massenhafte Proliferation der Bacterien stattgefunden hätte.* Dies Resultat ist von principiell entscheidender Wichtigkeit. Die Entzündung wird bei den Krankheitsformen näher zu schildern sein.

Hier jedoch schon muss constatirt werden, *dass bei Muskeln, welche von an Sepsis gefallenen Thieren stammen, das phlogogene Stadium ganz ausbleiben kann, dass das mit solchem Muskel angesetzte Wasser oft sogleich septische Wirkung ausübt,* nachdem es einige Stunden mit dem Muskel in Berührung gewesen.

Zu Ende der ersten Woche pflegt überall das phlogogene Stadium der Sepsis allmälig in das septogene überzugehen. Unter septogenem Stadium verstehen wir dasjenige, in welchem die Flüssigkeit die *Fähigkeit* hat, septisch zu wirken. Die *Fähigkeit der septischen Wirkung schliesst nicht die Nothwendigkeit derselben in sich.* Noch mehr wie bei andern schädlichen Potenzen hängt es von den Umständen ab, ob die potentielle Fähigkeit zu einer actuellen wird. Kann die eingeführte septische Flüssigkeit sich in den Gewebsinterstitien leicht vertheilen, über eine grössere Region sich ausbreiten, so wirkt sie weniger intensiv auf jede einzelne Stelle, als wenn ein straffes, Widerstand leistendes Gewebe diese Ausbreitung hemmt. Trifft dieselbe Flüssigkeit auf ein sehr reichliches Gefässnetz, auf mehrere übereinander geschichtete Gefässlagen, so wird in derselben Zeiteinheit durch Resorption eine grössere Menge Flüssigkeit in das Blut übergeführt und daher local unschädlich gemacht werden, als wo die Vascularisation eine geringe ist. In beiden Fällen nimmt die Intensität der Wirkung nur auf Kosten ihrer Extensität ab, der locale Effect ist aber immer geringer. Dass im Kaninchenohre beide Momente zu Ungunsten der Localwirkung ausfallen, dass das Gewebe straff, die Vascularisation schwach ist, erklärt die bei diesem Organe überraschende, aber zweifellos zu constatirende Neigung zur Sepsis. Während das Kaninchenohr offenbar wegen seiner Säftearmuth in gewöhnlichen Fällen nach dem Tode weniger der Fäulniss unterliegt, als irgend eine andere Körperstelle dieses Thieres, lässt sich bei subcutaner Injection septischer Flüssigkeiten nirgends früher und an keiner Stelle länger Sepsis erzeugen, als hier. Zu Zeiten, wo man mit derselben Menge derselben Flüssigkeit in der Musculatur Eiterung, an anderen Hautpartien progressive Jauchung erzielt, erhält man am Ohre bereits septische Gangrän; daher sind die Ohrversuche das feinste Reagens zur Constatirung der Sepsis überhaupt, zur Feststellung ihrer Zu- und Abnahme, eben deshalb aber natürlich nicht schlechthin mustergültig. Rechnet man das ganze septogene Stadium so lange, als zweifellos septische Processe am Ohre noch erzeugt werden können, so dauert es in toto im Winter über drei, vier Monate hinaus.

Was haben wir als *specifisch septische* Processe anzusehen? Solche, welche in gar keiner anderen Krankheit vorkommen, sondern nur für die ausgeprägte Sepsis charakteristisch sind. Die mit blaugrüner Verfärbung des Parenchyms und mit starkem Fäulnissgeruch verbundene Blutgerinnung am lebenden Thiere ergiebt in der septischen Gangrän ein so eigenthümliches Krankheitsbild, dass

dasselbe als ein durchaus specifisches angesehen werden muss. In diesem Falle übt die Sepsis gleiche Wirkung auf Leben wie auf Tod. Dies ist also der feste Punkt, von dem wir auszugehen haben, mit diesem Maassstab müssen wir messen. Diesen Maassstab der septischen Gangrän des Ohres für das ganze septogene Stadium festhaltend, sehen wir, dass im Anfange dieses Stadiums an anderen Stellen nur Entzündungen zu Stande kommen, dass auf seiner Höhe überall Sepsis eintritt und dass nach überschrittener Höhe nur Eiterungen an den meisten Stellen zu erzielen sind. Es ist also eine continuirliche Kette vorhanden, welche das septogene Stadium mit dem vorangegangenen phlogogenen und dem nachfolgenden pyogenen verbindet. Da sich das ganze septogene Stadium über *mehrere* Monate erstreckt, so könnte man als Unterabtheilungen desselben ein *phlogo-septogenes,* ein *rein septogenes* Stadium und ein *septo-pyogenes* statuiren. Im Laufe des ganzen Zeitraumes treten auch sichtbare Veränderungen der Fäulnisssubstanz auf. Der rothe Farbstoff ist nicht nur allmälig aus dem Fleische ausgewaschen, er ist auch wieder in der Flüssigkeit zerstört worden, die Auflösung der Fasern selbst hat Fortschritte gemacht, so dass mehr und mehr die Flüssigkeit mit der Substanz einen Brei bildet, Anfangs ungleichmässig, später dicklich homogen, allmälig auch an Consistenz abnehmend, so dass man schliesslich eine graugefärbte Flüssigkeit vor sich hat. Auch der Geruch wechselt bei demselben Stoffe. Der gewöhnliche faule Fleischgeruch ist nach 3 Wochen einem unvergleichlich stänkrigen gewichen, um im Höhestadium der Fäulnisswirkung wieder einem käsigen Platz zu machen, der zu Ende dieser ganzen Periode in einen erdigen übergeht. Das Wichtigste bleibt: auch die mikroskopischen Bilder ändern sich in allmäligem Wechsel. An Stelle der mobilen, in lebhafter Theilung begriffenen Bacterien (von Bacterium termo) treten nach 8—14 Tagen zahlreiche rosenkranzförmige Sporenketten auf, die jetzt neben der Sporenmenge überhaupt mehr in den Vordergrund treten, als die Bacterien von geringerer Grösse und Beweglichkeit erscheinen. Auch die Sporenketten schwinden wieder und nach 4—6 Wochen bietet die Flüssigkeit ein ganz neues Bild dar. Hatten wir bisher mit Stäbchen- und Kugel-Bacterien zu thun, so treffen wir jetzt Fadenbacterien an, gerade Fädchen (Bacillusform), wellig gelockte (Vibrioform). Länger und im Verhältniss schmäler als die Stäbchenbacterien erfüllen sie in ungeheuren Mengen die Flüssigkeit und fesseln den Beschauer nicht blos durch die Lebendigkeit, sondern auch durch die scheinbare Selbstständigkeit ihrer Bewegungen. Dieses hübsche Bild ist

auch von älteren Beobachtern oft gesehen worden und jedem drängt sich das Gleichniss auf, dass muntere Fischchen dicht besäet einen Teich erfüllen und unter- mit- und gegeneinander schwimmen, von frohester Lebenslust beseelt. Hier liegt der Gedanke, dass man es nicht mit willenlosen, sondern mit willkürlichen Bewegungen kleiner Thierchen zu thun hat, am allernächsten. Der Höhepunkt dieser Entwickelung fällt oft mit der Höhe des ganzen septogenen Stadiums zusammen, doch nicht ausschliesslich. Auch dieses Bild ist nicht von Dauer, und macht dem einer gleichmässigen sämigen Sporen- und Detritusmasse Platz. Es ist die Zeit voller physikalischer Auflösung der Masse, selbst die letzten Reste quergestreifter Muskelfasern sind aus dem Bilde geschwunden. Wir sind damit an das Ende des ganzen septogenen Stadiums gelangt, d. h. auch im Winter zu Ende des 4. bis 5. Monats. Schon hier ist es einer besonderen Hervorhebung werth, dass in das specifisch-septogene Stadium hinein auch der Höhepunkt der Allgemeinwirkung, der Septicämie fällt. Ja es giebt einen kurzen, nicht immer leicht abzupassenden Zeitraum, den man geradezu als den der *Septicaemia fulminans* betrachten könnte, in welchem die Flüssigkeit von so intensiver, man kann kaum anders sagen, giftiger Wirkung ist, dass *ein Tropfen auf eine offene Wundstelle gebracht, den Tod in einigen Stunden zur Folge hat, ohne dass es überhaupt zu ausgeprägten Localerscheinungen kommen kann, so rasch tritt der Tod ein.* Diese Septicaemia fulminans ohne nachweisbare Localaffectionen erinnert an Virchow's ursprüngliche Definition der Ichorrhämie, als einer Krankheit, wo die Erscheinungen der allgemeinen Störung so frühzeitig auftreten, dass weder Eiter noch faulige Umwandlungen vorausgegangen sein können, ja in manchen Fällen findet sich überhaupt nirgends im Körper weder Eiter, noch Brand, noch Fäulniss. Da hier der septische Ursprung zweifellos ist, so ziehen wir den Ausdruck Septicaemia fulminans in diesem Falle vor, auch dürfte die fernere Forschung auf diesem weiten Gebiete der Ichorrhämie einen concreten von der Sepsis unabhängigen Inhalt zuweisen. Die Septicämia fulminans fällt, wenn man die Wirkung graphisch auftragen will, nicht in die Mitte der ganzen septischen Periode, sondern in eine frühere Zeit, da die septische Wirkung rasch zum Maximum ansteigt, um zwar nicht auf der Maximalhöhe, aber etwas unter derselben längere Zeit unter sehr allmäliger Abnahme zu verbleiben.

Vom septogenen Stadium, genauer von dem septo-pyogenen, erfolgt nun der allmälige Uebergang zum rein *pyogenen* Stadium, in welchem

nur Eiterungen zu erzielen sind. Mit kleinen Dosen von ½ C.-C. erhält man dieselben natürlich leichter als bei 1 C.-C., wo noch leicht septische Modificationen eintreten, bestehend in schwacher Grundfärbung, unbedeutendem Geruch, aber ohne eigentliche septische Gangrän. Allmälig schwinden auch diese Spuren. In der grauen Flüssigkeit lassen sich jetzt wieder neben ruhenden Sporen glänzende bewegliche Bacterien erkennen, die man wohl zu den Stäbchenbacterien am ehesten rechnen kann, die aber wieder ganz anderer Art sind als Bacterium termo. Sie sind grösser, breiter, auch glänzender als jene, in viel geringerer Zahl, treten immer einzeln ihre Promenade an, bald schwirrend und sich um sich selbst drehend, bald geradewegs und ziemlich rasch das ganze Gesichtsfeld durchlaufend, und haben keine Aehnlichkeit mit den Arten, die ich bisher bei anderen Stadien beobachtet habe.

Die progressiven Processe, welche durch Vermehrung der Bacterien im Körper entstehen, kommen sowohl im ganzen septogenen als auch im pyogenen Stadium vor, sind also für die Abgrenzung der Stadien nicht zu verwerthen.

Durch die allmälige Umwandlung derselben Substanz sehen wir also Hand in Hand mit der inneren Metamorphose eine ganz verschiedenartige Wirkung einhergehen. Trotz steter Anwesenheit von Bacterien sind in gewissen Zeiträumen nur Eiterungen, ja nur blosse Resolutionsentzündungen zu erzielen, in anderen wieder treffen wir auf Giftwirkungen, die den Vergleich mit den schlimmsten Giften auch in Betreff der Acuität ihres Eintretens nicht zu scheuen haben. Ein Wandel, wie er grösser nicht gedacht werden kann. Dabei hatten wir es hier nur mit einem einzigen Gewebe zu thun und mit dessen Veränderungen unter den einfachsten Verhältnissen. Wie ausserordentlich mannigfaltig trotz äusseren Aehnlichkeiten wird sich der gleiche Reductionsprocess zu Ammoniak, Kohlensäure, Wasser, bei den so verschiedenartigen organischen Stoffen, gestalten, und wie viele Krankheitsursachen mögen in ihnen schlummern.

Es bleibt unsere nächste Aufgabe, die Krankheitsformen kurz zu schildern, welche durch die verschiedenen Stadien des Fäulnissprocesses erzeugt werden können. Die Schilderung kann kurz sein, denn nicht um Aufstellung neuer Krankheitsbilder handelt es sich zumeist, sondern um ihre Einordnung an richtiger Stelle.

Die Krankheitsformen:

a im phlogogenen Stadium.

Dass bereits am zweiten, dritten Tage nach der Anstellung des Muskels in Wasser Bacterium termo sich in der Flüssigkeit in er-

heblicher Menge findet, lehrt ein Blick ins Mikroskop. Injicirt man 1 C.-C. solcher Flüssigkeit subcutan in das Kaninchenohr, so bemerkt man unmittelbar nichts Anderes, als dass die Flüssigkeit in der durch sie aufgeblasenen Ohrpartie feststeht, vorausgesetzt, dass man der Neigung zum Regurgitiren durch Compression mit dem Finger vorbeugt, und dass die Flüssigkeit etwa nur wie bei all diesen subcutanen Ohrinjectionen die Neigung hat, an der schwächsten Stelle dem lockeren Zellgewebe der Arteria auricularis entlang nach unten zu verlaufen. Die Ohrpartie zeigt die etwas röthliche Färbung der injicirten Flüssigkeit, aber weder local noch allgemein die geringste Ohrhyperämie. Am folgenden Tage bereits zeigt sich daselbst eine kräftige Entzündung mit starker gleichmässiger Hyperämie, Schwellung und Hitze, die aber nur wenig über den ursprünglichen Locus affectionis hinausreicht und zur Progression keine Tendenz zeigt. Bis zu drei Tagen vom Ursprung an gerechnet, pflegt die Entzündung zuzunehmen, resp. sich auf gleicher Höhe zu erhalten, um sodann in Resolution überzugehen. Die Entzündung ist mit einem lebhaften Fieber verbunden. Sie löst sich allmälig vollständig, so dass das durchsichtige Ohrparenchym eine Woche später kaum eine Spur der überstandenen Entzündung und schliesslich gar keine Anomalie zeigt, noch anderweitig erkrankt. Wir haben also hier eine reine *Resolutionsentzündung* vor uns, genau so, wie sie von mir nach Injection dünner Salzlösungen oder Farbstoffpartikeln beobachtet worden ist. (Samuel, die Genesis der acuten und chronischen Entzündung, Virchow's Archiv Bd. 55.) Es tritt keine Eiterung ein, keine Eiterung in dem gewöhnlichen Sinne des Wortes für mikroskopische Eiterungen gebraucht. Nur dann bildet sich ein sichtbarer Eiterpunkt, wenn man mit einer Nadel den Entzündungsherd durchsticht, und auch dann nur an der Stichstelle, ein Fall, auf den ich ein andermal bei Behandlung der Eiterungen zurückkommen werde. Es macht, was beim Ohre mit aller nur wünschenswerthen Klarheit zu übersehen ist, keinen Unterschied, ob einzelne Venen verletzt, das eine oder andere kleinere oder selbst grössere Blutgefäss angeschnitten oder durch einen Thrombus geschlossen ist. Für den weiteren Vorgang sind derartige kleine Verletzungen ganz einflusslos. Ebenso gleichgültig ist es, ob neue oder ältere kleine Blutextravasate sich an der verletzten Stelle befinden, sie theilen das Schicksal der Stelle, beeinflussen es aber nicht.

Das Gesammtresultat der Resolutionsentzündung setzt sich zusammen aus der Resorption, der Entzündung und der Resolution. Dass die Resorption direct stattgefunden, beweist einerseits das

rasche Verschwinden aus dem Gewebe, andererseits die eingetretene entzündliche Veränderung der Blutgefässe. Die Resorption der Bacterien hat nach dem Nachweis der Resorption der viel grösseren Farbstoffpartikel nichts Auffallendes. Die Entzündungsursache kann in den chemischen oder organischen Qualitäten der Flüssigkeit begründet sein, die Discussion hierüber wird erfolgreicher zu Ende der Abhandlung nach Bereitstellung alles zugehörigen Materials geführt werden können. Hier bereits lässt sich hingegen das wichtige Resultat feststellen, dass die Bacterien in kurzer Zeit örtlich sowohl aus dem Parenchym als aus den Blutgefässen verschwunden sind, ohne dass es ersichtlich zu einer Wucherung derselben gekommen ist. Ausser dem kurzen Fieber lässt sich andererseits auch keine Spur eines Allgemeinleidens verfolgen, welches in diesem Versuche von den Bacterien hervorgerufen sein könnte; dieselben müssen also ausgeschieden oder wirkungslos geworden sein.

Damit ist schon bewiesen, dass nicht allen Bacterien, und hier speciell Bacterium termo nicht, unter allen Umständen jene perniciöse Wirkung auf den lebenden Organismus zukommt, die gerade dieser Art auf die todte organische Substanz eigen ist. Dieser Versuch aus dem Anfangsstadium der Sepsis beweist, dass septische Einflüsse ohne alle septische Folgen verlaufen können.

Höchstens jedoch *bis zum Schlusse der ersten Woche* sind diese geringfügigen Wirkungen zu erzielen. Dies ist der längste Termin selbst bei andauernder Kälte. Zwischen dem zweiten und dritten oder einem späteren Tage ist, so lange dieses Stadium überhaupt noch dauert, trotz der späterhin viel grösseren Zahl von Bacterien, in der Wirkung kein Unterschied.

b) im septogenen Stadium.

Die septische Gangrän. (Gangraena septica.)

Diese höchst charakteristische Affection stellen wir an die Spitze aller diesem Stadium eigenthümlichen Krankheitsbilder. In seiner vollen Ausprägung tritt es natürlich zeitlich sehr viel später auf, als die eben beschriebene leichte Entzündung, indess sind die allmäligen Uebergänge leicht zu constatiren. Heftigere Entzündungen von längerer Dauer mit partiellem Ausgang in Blutgerinnung und geringerem oder stärkerem Geruch werden allmälig von andern abgelöst, die noch lebhaftere Exsudation und umfangreichere Blutgerinnung mit sich führen, bis es schliesslich zu den ausgeprägtesten Formen kommt, bei denen vor der Gangrän keine oder unbedeutende Ausschwitzungen zu bemerken sind. Sehr frühzeitig und prompt tritt die Gangrän im Ohre bei Application von Flüssigkeiten aus

diesem Fäulnissstadium nach Unterbindung der Carotis ein und da gerade diese Bilder sich durch besondere Klarheit auszeichnen, so wollen wir sie der nachfolgenden Schilderung zu Grunde legen. Unmittelbar nach der Injection sieht man die grünliche Flüssigkeit in der emporgewölbten Ohrpartie stehen, ohne dass locale oder allgemeine Ohrhyperämie einträte. Am folgenden Tage zeigt sich das Blut noch flüssig, das ganze Parenchym kaum verfärbt. Erst nach zweimal 24 Stunden ist in den Blutgefässen der afficirten Stelle Stase des Blutes zu beobachten, darüber hinaus in dem ganzen Blutgefässnetz geringere Flüssigkeit und Beweglichkeit des Blutes, fortschreitend bis zum Stillstand. Es ist bemerkenswerth, dass zu einer Zeit, wo noch keine complete Stase zu beobachten ist und weder Blutaustritt noch grünliche Verfärbung des in den Blutgefässen circulirenden resp. stagnirenden Blutes bemerkt werden kann, im Parenchym bereits eine gleichmässige blaugrüne Verfärbung sichtbar ist, weshalb diese letztere als eine coordinirte directe Wirkung der Fäulnissflüssigkeit auf das Gewebe zu betrachten sein wird. In den nächsten Tagen bildet sich die Stase immer vollständiger zu einer completen Blutgerinnung unter Herstellung lockerer feuchter grünlich gefärbter Gerinnsel aus, das blaugrüne Ohrgewebe wird welk, verliert seine Elasticität und seine Wölbung. In dieser ganzen Zeit strömt das Ohr einen intensiven Fäulnissgeruch aus. Auch dieser Zustand geht nach weiteren 48 Stunden vorüber und macht einer ausgesprochenen gangränösen Schrumpfung Platz, bei der das Blut zu einer schwarzen festen resistenten Masse vertrocknet, das ganze Ohr zu einem kurzen schwarz aussehenden Stumpfe zusammenschrumpft, durch dessen Ausbreitung man kaum die ursprünglichen Contouren des Ohres wieder herzustellen im Stande ist. Von grösster Wichtigkeit ist es nun, dass diese Gangrän sich selbst begrenzt durch eine sichtbare Demarcationsentzündung, welche eine Eiterlinie an der Grenze producirt, durch die die Abstossung erfolgt. Die Demarcationsentzündung kommt nach Unterbindung der Arterie langsamer zu Stande und mehr central als ohne dieselbe, aber sie tritt, kommt der Tod nicht dazwischen, in beiden Fällen ein.

Eine ganz gleich verlaufende septische Gangrän lässt sich am Unterschenkel nach Unterbindung der Arteria femoralis ebenfalls durch Injection kleiner Mengen septogener Flüssigkeit erzielen. Wird hier sofort nach der Unterbindung die Injection in die Gegend der Achillessehne gemacht, so zeigt sich am folgenden Tage starke Schwellung des Beines bei ausgesprochener Kälte desselben. Schon nach zweimal 24 Stunden lösen sich Haut und Haare an verschie-

denen Stellen ab, das Bein bricht auf, oft aber früher an dem Malleolus als am Fusse selbst. Der Fäulnissgestank ist penetrant. In den blossliegenden, durch spontane Ablösung der Umgebung freipräparirten Blutgefässen ist das Blut in ein lockeres grünliches Gerinnsel verwandelt, wie der äussere Anblick und die Aufschlitzung der Gefässe beweist. Auch hier wieder geht dieser Zustand innerhalb 24—48 Stunden vorüber, um der ausgesprochenen Mumification Platz zu machen, bei der die volle Vertrocknung des Fusses bis zur Mitte der Wade hinaufreichen kann, die Partie schwarz wie verkohlt aussieht und das Blut ganz trocken bröckelnd wird, kurz ein Brand, dem man seinen Fäulnissursprung in diesem Stadium nicht mehr ansieht, und der denselben jetzt weder durch sein Aussehen, noch durch seinen Geruch verräth. Auch hier bildet sich eine Demarcationsentzündung, welche in glücklichen Fällen mit der Selbstamputation des Fusses unter voller Reconvalescenz des Thieres heilt.

Diese beiden Fälle haben wir vorangestellt, weil sie durch klaren ungetrübten Verlauf sich auszeichnen und so das treueste Bild der Gangraena septica gewähren. Ist die Carotis nicht unterbunden, so kommt es, wie früher bereits ausgeführt, in diesem septogenen Stadium ebenfalls im Ohre zur Gangrän, selten aber, ohne dass zuvor Anläufe zur Exsudation stattgefunden hätten. *Anläufe, die das Gesammtresultat durchaus nicht ändern, das Krankheitsbild aber trüben.* Von dieser Exsudation als einem unwesentlichen Vorgange können wir zunächst bei der Discussion der septischen Gangrän ganz absehen. Was wir vor uns haben, ist Blutgerinnung und Brand, ganz ähnlich dem durch andere chemische Stoffe hervorgebrachten Brande und allein durch den eigenthümlichen Fäulnissgeruch und die Färbung besonders charakterisirt. Ist nun diese Wirkung ein Product der mechanischen und organischen Potenzen der *neuen* in diesem Stadium zur Geltung gelangenden Bacterien, oder ist dieselbe eine Folge der in den Bacterien resp. in der Flüssigkeit wirksamen chemischen Stoffe? Mittelst ihrer organischen Potenz als wachsthums- und theilungsfähige Körper könnten sie von aussen her durch Compression, von innen her durch Obturation den Kreislauf in den Blutgefässen unterdrücken. Um von aussen her durch Compression Brand, d. h. eine volle Unterdrückung des Blutkreislaufs zu erzielen, müsste die Proliferation der Bacterien in wenigen Tagen eine nicht blos sehr rasche, sondern enorm umfangreiche gewesen sein. Es wird weiterhin bei den progressiven Processen der Nachweis geführt werden, dass die Proliferation nicht so rasch eintritt,

dass die umfangreichste aber selbst nie die mechanische Gewalt ausübt, um den Kreislauf in den Arterien zu unterdrücken. Ebensowenig kann hier von Verstopfung der Blutgefässe durch Bacterien die Rede sein. In die Blutgefässe eingedrungen, würden sie und ihre Nachkommen immer wieder von dem Blutstrom fortgeschwemmt und in den Körperkreislauf geworfen werden, und könnte es hie und da auch zu kleinen Gefässverstopfungen kommen, doch nimmer zu solchen, welche einen bestimmten Abschnitt ganz unwegsam machen, in den Venen jenseits desselben die Circulation aber ganz intact lassen. In beiden Fällen müsste eine complete Anämie der Gangrän vorausgehen; aber auch von dieser ist, von den Fällen abgesehen, in denen die Arterie unterbunden worden, keine Spur nachweisbar. So bliebe denn, sieht man von diesen mechanischen Momenten ab, nur noch eine Hypothese übrig, welche an die organische Potenz der Bacterien anknüpft, die Absorptionshypothese, d. h. diejenige, welche in der durch die Bacterien stattfindenden Absorption von Nährflüssigkeiten das patholog. Moment sieht. Auch der Gedanke, dass bei continuirlichem Blutstrom die Ernährung einer sehr grossen Anzahl von Bacterien zu einer solchen Austrocknung des Blutes führen könne, dass dadurch locale Gangrän herbeigeführt wird, braucht nur formulirt zu werden, um in seiner Abenteuerlichkeit erkannt zu werden. Als Causa proxima der septischen Gangrän können wir daher nur die chemischen Potenzen der Bacterien anerkennen, wie bei Beurtheilung des Wesens der Sepsis zum Schlusse der Arbeit auseinandergesetzt werden soll.

Es sind noch einige Punkte bei der septischen Gangrän, welche eine nähere Berücksichtigung verdienen, zunächst das grünfeuchte Blutgerinnsel, in welches das Blut dieser Stelle sich umgewandelt. Wo wir früher bei anderen Brand- und Entzündungsformen auf Gerinnsel in den Blutgefässen stiessen, waren es fast ausnahmslos solche, die wegen ihrer eigenen Trockenheit, wie wegen ihres festen Hängens an der Gefässwand zur Circulation wie zur Wirkung wenig tauglich erschienen. Hier haben wir aber mindestens 24—48 Stunden hindurch feuchte Gerinnsel vor uns von leichterer Ablösbarkeit von der Gefässwand. Kein Zweifel, werden Flockchen oder grössere Brocken eines solchen Gerinnsels in den Blutstrom geschleudert, so müssen sie in den Lungen nicht blos stecken bleiben, sondern wegen ihres septischen Inhalts auch einen perniciösen Einfluss ausüben, die Metastase derselben müsste von metastatischen Abscessen gefolgt sein. Alle zu dieser Kette nothwendigen Glieder sind vorhanden, und dennoch schliesst sich die Kette nicht, d. h. metasta

tische Abscesse sind zum Theil nicht [illegible], weil hier bei der Gangrän die Demarcationsentzündung das Gewebe frühzeitig vom Gesammtkreislauf abschliesst. Durch diese Intervention wird sichtlich ein pathologischer Process hintangehalten, dessen Eintreten mit Sicherheit zu erwarten war, eine [illegible] Warnung, wie mir scheint, in der Pathologie nicht so leicht Möglichkeiten für Wirklichkeiten zu halten und die hindernden Umstände zwischen ihnen zu übersehen.

Die Demarcationsentzündung, die am [illegible] Drittel des Ohres eintritt, wenn wie bei allen diesen Versuchen die Injection zu Anfang des zweiten Drittels in der Mitte der Arteria gemacht ist, bietet besondere Erscheinungen nicht dar. Auch ihr Eintritt erfolgt langsamer zwar, aber sicherer nach Arterienunterbindung als ohne dieselbe, besonders wenn im letzteren Falle noch die Injection ein wenig tiefer vorgenommen wurde, so dass ein Theil der septischen Flüssigkeit bis zum Nacken dringen konnte. Der durch die Allgemeininfection bedingte Tod verhindert dann bereits die Abstossung der [illegible]. Denn um es hier gleich zu sagen, nur an den extremsten Körpertheilen tritt die septische Gangrän so scharf und deutlich auf, wie wir eben beschrieben haben, also am Ohre, an den Enden der Extremitäten und unter ähnlichen anatomischen Verhältnissen, die einen [illegible] geringen Zusammenhang durch Parenchym und Gefässe mit einander [illegible] haben. Wo in median gelegenen Theilen eine Ausbreitung der septischen Flüssigkeit nach verschiedenen Seiten möglich ist, da wird, wie schon bemerkt, die Intensität der localen Wirkung geringer, die Extensität derselben durch Fortschreiten im Bindegewebe grösser werden und durch das rasch auftretende Allgemeinleiden gleichzeitig eine andere Reihe von Erscheinungen hervorgerufen werden. Diese Betrachtung führt zunächst zur Darstellung der progressiven Processe.

Die progressiven septischen Processe: die progressive [illegible], das Erysipelas [illegible], das [illegible].

Unter der Bezeichnung progressive septische Processe fassen wir eine Anzahl von Krankheiten zusammen, deren gemeinsamer Ursprung aus Fäulnissbacterien nachweisbar ist, ein Ursprung, dem sie auch sämmtlich den progressiven Charakter verdanken, der durch die Proliferation und Migration der Bacterien bedingt ist. Zweifellos gehören auch die Osteomyelitis [illegible], Parametritis, die Peritonitis puerperalis und andere analoge progressive Erkrankungen septischen Ursprunges hierher, deren besondere Form nur durch die Eigenthümlichkeiten der Gewebe und Organe bedingt ist.

in denen sie auftreten. Es ist eine ganze Krankheitsgattung, um die es sich handelt, mit gemeinsamen Charakteren bei grossen anatomischen und geringen ätiologischen Differenzen. Gehen wir von der progressiven Jauchung aus. Spritzt man septische Flüssigkeit 1 C.-C. im phlogo-septogenen oder septo-pyogenen Stadium in lockeres Gewebe, in welchem eine weitere Verbreitung derselben leicht möglich ist, wie in das subcutane Gewebe des Oberschenkels, des Bauches, des Rumpfes, so entsteht eine Jauchung, welche die Neigung hat, sich weit über den ursprünglichen Locus affectionis auszudehnen, und weniger in die Tiefe als der Fläche entlang neues Gewebe in ihr Bereich zu ziehen. Die Erscheinungen sind bekannt, ödematöse, auch wohl emphysematöse Schwellung der Gewebe, mit anomaler Färbung der Haut, welche ein dunkelrothes, violettes, auch grünliches Colorit annimmt. Von Pus bonum et laudabile keine Spur, hingegen überall ein wässeriges dünnflüssiges Secret, welches die ganze Partie durchtränkt, mehr oder weniger übelriechend ist und eine Menge von Sporen, aber wenig ausgebildetere Bacterienformen enthält. Zu vollem Blutstillstand kommt es nur spät und an wenigen Stellen, ebenso auch nur selten zu brandiger Exfoliation einzelner Hautpartien. Hingegen ist ein rapid auftretendes Allgemeinleiden damit verbunden mit heftigem Fieber, das aber schliesslich einem ausgeprägten adynamischen Zustande Platz macht und mit Tod endigt, ein Zustand, der auf der Höhe des septogenen Stadiums sich sogleich ohne alle Localleiden ausprägen kann.

Vergleichen wir hiermit das Erysipelas malignum. Macht man beim Kaninchen einen kräftigen Schnitt in die Haut des Nackens an der Basis beider Ohren, und bestreicht dann diese Nackenwunde mit mehreren Tropfen Flüssigkeit aus der phlogo-septogenen Periode, so verklebt die Wunde, wenn sie klein war, in der Regel vollständig, ohne dass in den nächsten Tagen irgend eine bemerkenswerthe Veränderung an ihr auftritt. Die Stelle scheint ohne alle weitere Folgen zu verschorfen. Da bemerkt man am dritten, vierten Tage, selten später, noch seltener früher, dass an der Basis des einen, bald auch des andern, mitunter gleichzeitig beider Ohren eine Röthe vorhanden ist, herrührend wie sichtbar von einer diffusen entzündlichen Hyperämie, verbunden mit geringfügiger Schwellung. Rapid, in 3 bis 4 Tagen steigt diese Entzündung von der Ohrwurzel bis zur Ohrspitze hinauf. Diesen äusseren Verlauf theilt das Erysipelas malignum mit dem nachher zu schildernden Erysipelas simplex, doch im Weiteren trennen sich ihre Wege. Ehe noch die Gefässinjection die Spitze erreicht, ist beim Erysipelas malignum sehr deutlich mit

blossem Auge das schon oft von mir beschriebene Phänomen der itio in partes in den oberen Blutgefässen zu erblicken, in so stark ausgeprägtem Grade, wie es nicht der Entzündung, sondern der Thrombose voranzugehen pflegt. Bei Fingercompression der Gefässe merkt man auch, dass das Blut sehr langsam seinen alten Platz einnimmt und nach wenigen Tagen ist es zweifellos, dass eine complete Blutgerinnung im Ohre eintritt. Das Ohr wird schwach blaugrün gefärbt, die Blutgerinnung ist so vollständig, dass das volle Absterben des Theiles unvermeidlich wäre, wenn nicht der Tod den weiteren Localverlauf unterbrechen würde. Intensiver Geruch ist dabei nicht wahrzunehmen, wie überhaupt von der Progression abgesehen der Vorgang mehr Aehnlichkeit mit der allgemeinen Thrombose besitzt, wie sie unter gewissen Umständen an Stelle der Entzündung, unter andern z. B. bei subcutaner Anwendung von kohlensaurem Ammoniak, im Ohre als Einleitung der Gangrän auftritt. Von der septischen Gangrän ist dieses Bild des Erysipelas malignum wesentlich verschieden, da bei jener alle septischen Phänomene in Aussehen, Geruch, in der ganzen Intensität des Auftretens stärker entwickelt sind. Das ist auch ganz verständlich, da es sich beim Erysipel nur um einen durch Bacterien forgeleiteten Process handelt, bei der Gangrän um einen Localprocess, der mit seiner vollen Wucht die occupirte Stelle getroffen hat.

Gleichzeitig mit der Fortleitung des Krankheitsprocesses vom Nacken zum Ohre sind correspondirende Krankheitsphänomene auch an andern benachbarten Körperstellen nachweisbar. Auf der Schleimhaut der Augen wie der Nase pflegen bald einseitig, häufiger beiderseits Katarrhe aufzutreten, welche mit starker Schleimsecretion verbunden sind. Zu intensiveren Processen auf der Cornea etc. pflegt es nicht zu kommen. Diese Phänomene verschlimmern noch das eigenthümliche Aussehen, das die Thiere in diesen Fällen darbieten. Mit verklebten geschlossenen Augen und rasselnder Respiration sitzen sie wie unbeweglich mit ihren jetzt nicht mehr aufrechtstehenden, sondern am Halse herabfallenden Ohren da, sich selber kaum noch ähnlich.

Zwischen dem bösartigen Erysipel und der progressiven Jauchung vermag ich gar keine ätiologischen Unterschiede aufzufinden, sondern nur anatomische. Unter dem Erysipel sind wir gewöhnt, Hautaffectionen zu verstehen, die sich in der Fläche ausbreiten, aber gar nicht oder sehr wenig nach der Tiefe zu. Unterhalb der Fascien vorkommende subfasciale Processe schliessen wir in das Erysipel nicht ein. Die Fascien bilden aber für die progressiven

septischen Processe eine Grenze, welche sie wegen der geringen Penetrationskraft der Fäulnissbacterien nicht überschreiten können. Ist die Fascie also in voller Integrität, eine Communication zwischen dem super- und subfascialen Gewebe durch Oeffnungen in der Fascie nicht hergestellt, und hat der septische Process nicht ursprünglich unterhalb der Fascie begonnen, so wird sich derselbe auch nur oberhalb der Fascie weiter verbreiten, d. h. Erysipelas malignum bleiben. Dieses Erysipelas malignum wird demnach bei jeder frischen Hautverletzung vorkommen können, in welche eine geringe Menge septischer Substanz aus diesem Stadium hineingelangt oder daselbst sich bildet. Gegen Orth ist hier zu constatiren, dass es gewöhnliche septische Flüssigkeiten aus dem phlogo-septogenen Stadium sind, welche das Erysipel erzeugen können, dass es also der Annahme eines Erysipelasgiftes oder Erysipelasbacterien nicht bedarf. Gegen Volkmann ist hier festzustellen, dass nicht blos palpable Quantitäten putrider Stoffe, sondern auch sehr geringe Quantitäten wirksam sind, wie sie sehr leicht durch Zufall auf Wunden gelangen können. Neben den bisher gewürdigten Verunreinigungen durch unsaubere Finger und Instrumente, durch Schwämme und Verbandsmittel, durch Stagnation von Secreten kann ich nicht umhin, auf eine gar nicht beachtete putride Quelle hinzuweisen, auf die Sputa. In meiner Mittheilung über das putride Gift in den Sputis (Centralblatt 1871 Nro. 28) habe ich bereits angeführt, welche intensive Quelle nachweisbar für Fäulnissprocesse in den verschiedensten Sputis vorhanden ist, ohne dass dieses Secret putriden Geruch zu verbreiten braucht. Es sind mir Fälle begegnet, wo das Cavernensecret Phthisischer, subcutan eingespritzt, nicht blos die stärksten septischen Localprocesse erzeugt hat, obschon es Winter war und das Sputum wenige Stunden vorher expectorirt worden, sondern wo die Intensität der Allgemeinwirkung eine so heftige war, dass das Thier in weniger als 24 Stunden, ja einmal sogar wie nach Blausäure sofort verstarb. Dies Secret war auffallend dünn und daher leicht resorbirbar. In dem gedachten Aufsatze ist nachgewiesen, wie weit verbreitet die Neigung zur Putrescenz in den verschiedensten Sputis ist, in welchen dieselbe gar nicht zu erwarten war. Diese Quelle putrider Processe ist nicht blos unvermeidlich in unseren Krankenstuben, sondern wir hegen und pflegen sie aus diagnostischen Rücksichten. Aber auch andere pathologische Secrete werden sich als mögliche Ursachen putrider Vorgänge erweisen, wenn wir nur erst mit zwei irrthümlichen Vorstellungen brechen, mit der, dass jede Fäulniss sich selbst durch den Geruch

anzeige und wir daher Fäulniss nur bei faulig riechenden Stoffen zu suchen haben, und mit der anderen noch irrigeren, dass man keine putriden Wirkungen von einem Stoffe zu erwarten habe, der nicht auch an seiner Ursprungsstelle putride wirkt. Cavernöse Sputa brauchen gar keine septogene Einwirkung, weder auf die Caverne noch auf die Bronchialschleimhaut auszuüben, und doch kann ihr zufälliges Hinübergleiten über einen kleinen Einriss an den Mundwinkeln etc. zu einem recht bösartigen Erysipel führen. Dies wird beim nächsten Abschnitt, über Dispositionen und Immunitäten, zur Erörterung kommen.

Während das auf der Haut entstehende Erysipelas malignum *in kaum bemerkbarer Weise* durch ganz kleine Mengen septischer Stoffe hervorgerufen werden kann, sind bei der progressiven Jauchung der anatomischen Lage wegen die Bedingungen des Eintritts andere. Die Ursache für beide ist ganz dieselbe, das Trauma muss aber zur Entstehung einer progressiven Jauchung entweder das oberhalb und innerhalb der Fascie gelegene Gewebe in gleicher Weise afficirt haben, wie bei den Quetschungen, oder es muss eine Communication durch Oeffnung der Fascie hergestellt sein (penetrirende Wunden). Dann kann die Sepsis das ganze Glied (Finger, Extremität) in seiner Tiefe ergreifen und die so nicht blos oberflächlich, sondern in toto fortschreitende Sepsis nennen wir progressive Jauchung zum Unterschiede vom Erysipel. Bei offenen Fracturen der Tibia, des Femur, bei offenen Luxationen, aber auch bei subcutanen Fracturen habe ich durch Einspritzung kleiner Mengen von Jauche aus diesem Stadium die progressive Jauchung leicht erzeugt. Es ist bemerkenswerth, dass, wie leicht dies unter den bezeichneten Verhältnissen gelingt, es keineswegs leicht ist, nach Absetzung der Glieder von Amputationsstümpfen aus progressive Jauchung zu erzeugen. Zu diesen und anderen Zwecken habe ich wiederholt Amputationen des Ober- und Unterschenkels bei Kaninchen vorgenommen und den Amputationsstumpf frisch sowohl wie dann täglich mit phlogo-septogenen und septo-pyogenen Stoffen bepinselt, ohne dass ich eine progressive Jauchung erzielen konnte. Missfarbige Eiterung, Jauchung am Stumpfe, Verfärbung der Muskelquerschnitte, — aber obschon ich mittelst des feinen Pinsels die Jauche hoch zwischen die Muskelinterstitien einführte, begrenzte sich doch der Jaucheprocess immer eine kleine Strecke oberhalb des Stumpfes. Bis 8 Tage konnte ich solche amputirte Kaninchen nach Oberschenkelamputationen am Leben erhalten, dann starben sie an Septicämie, die Jauchung war nicht bis zum Bauche vorgedrungen. Mir

scheint hierbei der mangelnde Druck, der leichte allseitige Abfluss der Jauche die Hauptrolle zu spielen und dürfte hierauf auch der günstige Einfluss der offenen Wundbehandlung trotz ihrer grösseren septischen Gefahr beruhen.

Dass in die Reihe der progressiven septischen Vorgänge aber auch das Erysipelas simplex gehört, liegt uns jetzt zu beweisen ob. Auch hier wieder hat zur Erkennung dieses Zusammenhanges das Kaninchenohr seine unschätzbaren Dienste geleistet, für die ein solch durchsichtiges Organ, das selbst von leiseren Veränderungen Zeugniss giebt, unentbehrlich war. Statt des Erysipelas malignum tritt bei Application septischer Flüssigkeiten auf Nackenwunden unter gewissen Umständen das Erysipelas simplex ein. Dass wir es mit dem Erysipelas simplex zu thun haben, wird aus folgender Beschreibung hervorgehen. Während die Nackenwunde wenig oder gar nicht eitert, oder so verschlossen erscheint, dass selbst ihre Spuren kaum noch nachzuweisen, meist nach 3—4 Tagen, mitunter später erst, selbst am 7. Tage, selten früher, sieht man, wie am Anfang des bösartigen Erysipels, an der Basis des einen oder beider Ohren einen gleichmässig rothen Fleck, der von der Ohrwurzel auf sich in wenigen Tagen ziemlich gleichmässig bis zur Ohrspitze ausbreitet. Die Affection zeigt alle Charaktere einer schwachen Entzündung, wie sie durch Aufpinselung sehr diluirter Säurelösungen und überhaupt schwacher Inflammatoria auftreten können. Die Hyperämie ist im Ganzen gleichmässig über das ganze Ohr verbreitet, doch nicht so kräftig wie wir sie bei directer Einspritzung von Fäulnissstoffen aus dem phlogogenen Stadium beschrieben haben. Dem entsprechend erreicht auch die nachweisbare locale Temperaturerhöhung wie die exsudative Schwellung nicht die höchsten bei Ohrentzündungen vorkommenden Grade. Das Charakteristische dieser in der Art gewandeten Affection bleibt nun, dass sie nach einigen Tagen wieder vollkommen schwindet, dass Hyperämie und Schwellung aufhören können, ohne eine andere Spur als eine geringe Welkheit des Ohres zurückzulassen. Wenn die Entzündung Anfangs nur auf einem Ohre aufgetreten, so kommt es, dass nach Erblassen desselben sie nun erst auf dem andern beginnt. Hin und wieder bleiben als Spuren der Affection ganz kleine wenig prominente Eiterherde an einzelnen Stellen des Ohres zurück, die wie ähnliche andere der allmäligen Resorption anheimfallen würden, wenn die Thiere lange genug lebten. Der Tod tritt aber hier meist, wenn auch mitunter erst Wochen lang nach der Application der septischen Flüssigkeit und lange Zeit nach dem Abblühen des Erysipels an

dem bisher noch wenig gewürdigten Zustand der chronischen Septicämie ein, ein Zustand, der durch die geringfügigen Localaffectionen oft unerklärbar, bei gutem Appetit der Thiere mit einer allmäligen enormen Abmagerung und consecutivem Kräfteverfall verbunden ist. Das Erysipelas simplex sah ich am häufigsten im septo-pyogenen Stadium eintreten, dann insbesondere, wenn die Application nicht am ersten Tage erfolgte. Hatte die Selbstheilung der offenen Wunde bereits zu einer Verklebung derselben geführt, und wurde dieselbe nun gewaltsam aufgerissen und die Aufpinselung der Jauche vorgenommen, am zweiten, auch dritten Tage, dann sah ich, wenn es überhaupt noch zum Erysipel kam, dieses gutartige Erysipel auftreten, denn, wie später ausgeführt werden wird, ist eine lebhaftere Exsudation der Wunde im Stande, den Eintritt jedes Erysipels hintanzuhalten. Auseinandergezerrte Wunden mit schwacher Exsudation ergeben bei septo-pyogener Einwirkung das gutartige Erysipel.

Es wird nicht überflüssig sein zu bemerken, dass beim *Terpentinöl*, welches von allen bisher untersuchten chemischen Stoffen am meisten progressive Entzündung erzeugt, der Verlauf derselben von der gleichen Applicationsstelle, der Basis beider Ohren aus, ein wesentlich anderer ist, als in diesen Fällen. Das Terpentinöl vertheilt sich von da aus in der Fläche und Tiefe sehr rasch und bewirkt insbesondere im Unterhautbindegewebe eine sehr kräftige Entzündung mit umfangreicher Schwellung. Am Ohre steigt es nur sehr wenig in die Höhe, präsentirt sich nur an der Ohrwurzel, ohne bis zur Mitte des Ohres, geschweige bis zur Ohrspitze zu wandern. Dabei ist die einmal eingetretene Entzündung nicht blos von grosser Intensität, sondern auch von längerer Dauer, so dass in Betreff der Wanderungsfähigkeit und Flüchtigkeit diese Affection mit dem Erysipel gar nicht zu vergleichen ist. Insbesondere möchte ich hervorheben, dass bei der Terpentinwirkung von einem 3—4—5-tägigen Incubationsstadium gar keine Rede ist, sondern dass der Process die ihm mögliche Ausbreitung rasch in weniger als 24 Stunden einnimmt und kaum über den occupirten und festgehaltenen Rayon hinausgeht. Alle diese Differenzen erklären sich aus der Verschiedenheit der zu Grunde liegenden Ursache. Die Schwellung der Lymphdrüsen am Halse fand ich aber gleich umfangreich, sowohl bei der progressiven Sepsis, als bei der progressiven Terpentinölentzündung, den sonstigen Aehnlichkeiten stehen viel grössere Unterschiede gegenüber. Doch ist die Terpentinölentzündung die einzige nicht organischen Ursprunges, die überhaupt in Betracht gezogen werden kann.

Die stationären Processe (Jauchung, Eiterung).

Septische Processe bleiben dann stationär, wenn die Bedingungen für das Fortschreiten derselben ungünstige sind. Die günstigsten Bedingungen ergiebt das lockere subcutane Gewebe, insbesondere dann, wenn durch Dislocationen (Fracturen, Luxationen) Auseinanderzerrungen des Gewebes stattgefunden haben. Dass von Amputationsstümpfen aus septische Processe geringe Neigung haben progressiv zu werden, ist bereits erwähnt, obschon das Bindegewebe zwischen den Muskeln die Progression befördert. Der Muskelquerschnitt an sich ist für die Fortleitung ungünstig. Dass aber unter pathologischen Verhältnissen auch das Unterhautbindegewebe das Weiterschreiten der Sepsis hemmen kann, wird im nächsten Abschnitte unter Immunitäten auseinandergesetzt werden.

Blosse Eiterung wird im phlogo-septogenen Stadium selten und nur bei ganz kleinen Mengen, häufig jedoch im septo-pyogenen Stadium erzeugt. Mehrmals habe ich die Beobachtung gemacht, dass kleine Jaucheherde von der Luft abgeschlossen und allseitig von Blutgefässen umgeben, wie z. B. in der Wadenmusculatur, allmälig und in relativ kurzer Frist einen gutartigen Charakter annehmen können. Gleiches geschieht, wenn man faulende Muskelstücke aus diesem Stadium in eine Nackenwunde bringt und dieselbe durch Suturen schliesst. Mitunter bricht erst nach 14 Tagen die Wunde auf und man findet dann das Muskelstück von gutartigem Eiter umgeben, von Jauchung keine Spur.

Entzündungen, die noch die Fähigkeit haben, in Resolution überzugehen, habe ich in diesem Stadium nie beobachtet, selbst bei Anwendung minimaler Dosen.

c) Im pyogenen Stadium.

Allmälig geht das septo-pyogene Stadium in das rein pyogene Stadium über, in welchem die septische Gangrän im Ohre gar nicht mehr zu erzielen ist und auch der üble Geruch schwindet, mit welchem die Eiterungen Anfangs noch verbunden sind. Starke Eiterungen als Folge der brettartigen Entzündungen, die unter heftigen Gefässerscheinungen (Hyperämie, Hitze) auftreten, charakterisiren diesen Abschnitt der Sepsis. Auch Erysipele kommen noch vor, so lange Bacterien noch nachweisbar sind. Charakteristisch für dieses Stadium bleibt es, dass während früher $^1/_4$ $^1/_3$ $^1/_2$ C.-C. genügten, um die eigenthümlichen Veränderungen der unmittelbaren oder mittelbaren septischen Gangrän hervorzurufen, jetzt die zwei- und dreifache Menge der Flüssigkeit nicht nur nicht mehr ausreicht, sondern dass eine septische Gangrän in ihrer besonderen Form gar

nicht mehr eintritt. Recht kräftige Eiterungen mit von Anfang an sehr starken Congestionen sind die Signatur dieses auch wieder auf Monate sich erstreckenden Zeitraumes. In der Form hat die ganze Affection eine unverkennbare Aehnlichkeit mit den Entzündungen, die sich durch nicht septisch wirkende Sputa erzielen lassen.

Ueberblicken wir alle geschilderten Krankheitsformen, so sehen wir, dass wir es mit den Localprocessen zu thun haben, die als Entzündung und Brand auf örtlicher Blutveränderung beruhen. Die Entzündungen haben nichts Eigenartiges an sich, als dass sie unter Umständen eine progressive Tendenz in einem Grade verfolgen, die bis jetzt sonst nirgends beobachtet ist. Von der progressiven Tendenz und dem Geruche abgesehen, der bei stärkeren Exsudationen vorkommt, gleichen diese Entzündungen allen anderen Entzündungen. Hingegen zeigt die septische Gangrän so viele Eigenthümlichkeiten, dass sie als besondere Form anderen Brandformen gegenüber anerkannt werden muss.

Immunitäten und Dispositionen.

Mit der Kenntniss des Verhaltens *normaler* Stellen gegen die Sepsis der verschiedensten Stadien ist wohl die *unentbehrliche Grundlage* zur Beurtheilung der septischen Einwirkungen auf den lebenden Organismus gegeben, aber mehr noch nicht. Denn man kann sich nicht verhehlen, dass die Fälle, welche wir im Experimente setzen, relativ selten im Leben auftreten. Wie selten sind die Analogien für Blutinfusionen und subcutane Injectionen unter pathologischen Verhältnissen vorhanden! Nur der natürliche Druck der Fascien und der künstliche der Binden und Bandagen erinnert daran, welche Beihülfe der Druck für das Eindringen und die Propagation der Sepsis leisten kann. Hiervon abgesehen sind es die offenen Wunden, welche beim Thier wie beim Menschen gleiche Bedingungen darbieten und der Sepsis eine offene Pforte eröffnen. Mit solchen frischen Wunden haben wir es nicht nur bei künstlichen Verletzungen aller Art zu thun, sondern der physiologische Vorgang des Gebäractes pflegt mit gewissen Continuitätstrennungen verschiedener Art sehr oft verbunden zu sein. *Die statistische Häufigkeit der septischen Wochenbettkrankheiten* ist bedingt durch die Länge des Geburtskanals und den Umstand, dass alle physiologischen wie pathologischen Absonderungen diesen langen Weg zum Austritt aus den Körper einschlagen müssen, durch die Verletzungen desselben bei den Geburten und durch die Verunreinigung dieser Stellen mit Fingern, Instrumenten und Secreten welche Träger der Sepsis geworden sind. Dieser Complex un-

günstiger Bedingungen ist es, welcher diese septischen Erkrankungen in hohem Grade befördert. *Auf allen frischen Wunden* an allen Körpertheilen werden wir die dem Stadium und der Stärke der septischen Einwirkung entsprechenden Erkrankungen erhalten, die nur je nach den Geweben und den Organen verschiedene Formen und verschiedenen Verlauf annehmen, anders in dem submukösen Gewebe, anders im Peritonäum, anders in den Knochen.

Aber innerhalb des ganzen Wundverlaufes ist doch nur eine ganz kurze Zeit hindurch jede Wunde als frische Wunde zu betrachten und es bleibt daher die wesentliche Frage die, ob auch *nicht-frische* Wunden der Sepsis eine gleich offene Pforte gewähren, wie dies für jene eben dargestellt worden ist. Wäre dies der Fall, dann wäre bei der langen Dauer der Wundheilungen die Gefährdung derselben eine sehr grosse.

Es ist jedoch in der Praxis lange bereits bekannt, dass derselbe Fäulnissprocess mit pestilentialen Gerüchen auf alten Fussgeschwüren eine für das Leben und die Gesundheit des Kranken indifferente Erscheinung ist, der auf einer frischen Wunde in Kurzem den Tod herbeiführen könnte. Auch haben ältere Experimente bewiesen, dass dieselbe Menge fauliger Flüssigkeit, welche, direct in das Unterhautzellgewebe gespritzt, gefährliche, ja letale Folgen hat, nach Erzeugung einer grossen Granulationsfläche gar keine schädlichen Folgen ausübt, ja dass eine solche Fläche täglich mit einer in Jauche getränkten Charpie verbunden werden kann, ohne irgend welche bemerkbare Folgen (Billroth). Zu erklären versuchte man sich die äussere grobe Thatsache durch die schleimige Beschaffenheit des oft mehrere Linien dicken Granulationsgewebes und die vermeintlich durch die Lymphgefässe erfolgende Resorption der putriden Substanzen. Wie man andererseits geneigt war, die doch zuweilen trotz der Granulation erfolgende Resorption darauf zu schieben, dass die putriden Substanzen zugleich zerstörend oder ätzend wirken, oder eine active Penetrationskraft besitzen, wie Pilze oder Infusorien. Dieser letztere Erklärungsversuch ist offenbar bei dem gegenwärtigen Stande der Dinge hinfällig geworden. Die Anwesenheit von Pilzen ist in jedem Stadium der Fäulniss nachweisbar; besässen sie die ihnen zugeschriebene Penetrationskraft, dann wäre jede Wunde durch sie gefährdet. Aus der Thatsache des häufigen Auffindens von Microsporon septicum in Jauche und in geringer Menge auch in jedem guten Eiter war denn auch Klebs geneigt, ein innigeres Causalitätsverhältniss zwischen Bacterien und Eiter zu statuiren. *Drei Eventualitäten sind offenbar in dem Verhältniss zwischen Bac-*

terien und Eiter möglich. Die erste, *dass Sepsis Eiter erzeugt,* ist in Beziehung ihrer näheren Bedingungen bereits abgehandelt. Die zweite ist, *dass Eiter*, irgendwie septisch geworden, *seinerseits die Sepsis auf eine frische Wundstelle überträgt.* In diesem Falle haben wir lediglich die bisherigen Factoren, die septische Einwirkung auf eine frische Wundstelle, nur dass der Träger der septischen Einwirkung in concreto der Eiter ist, statt der bisher statuirten Muskelflüssigkeit. Dass fauler Eiter auf eine frische Wunde genau wie jeder andere faule Stoff dem Stadium der Sepsis entsprechend wirkt, ist bereits früher von mir dargestellt (die örtliche Wirkung des Eiters und der putriden Stoffe. Centralblatt 1861 Nro. 20). Die Consequenzen sind hier nur um deswillen bedeutendere, weil es wohl kaum einen anderen faulenden Stoff giebt, der so viel *Gelegenheit* hätte, mit frischen Wunden in Berührung zu kommen oder auf dieselben übertragen zu werden, als faulender Eiter. Zwar, soweit der Eiter sich selbst seine Wege bahnt, trifft er nur selten auf frische Wunden, *wo aber künstliche Oeffnungen zu seiner Entleerung nöthig sind, sind auch die neuen Wundkanäle seinem Einfluss schutzlos preisgegeben.* Hierauf beruht die empirisch längst bekannte grössere Gefahr künstlicher Oeffnungen gegenüber den spontanen Reifungen und Exfoliationen. Dass Eiter aber an sich leicht fault, ist eine ebenso bekannte als leicht verständliche Thatsache, ja die meisten offenen Eiterherde stehen geradezu unter den günstigsten Fäulnissbedingungen. Selbst interstitielle disseminirte Eiterpunkte werden in jeden Fäulnissprocess leicht hineingezogen, wie man sich durch entsprechende Versuche am Ohre schlagend überzeugen kann.

Die beiden bisher behandelten Eventualitäten erklären viele Vorkommnisse im Wundverlauf, aber involviren keine neuen Gesichtspunkte. *Ist Eiter, welcher nachträglich septisch geworden, fähig, seinen eigenen bisher nicht septischen Mutterboden septisch zu inficiren?* Hier haben wir das Novum, nicht mehr eine frische Wunde, sondern eine Eiter secernirende Stelle vor uns zu haben, und da entsteht die Frage, verhalten sich beide Stellen gegenüber der Sepsis gleich? wenn nicht, worin bestehen die Unterschiede? Da jede Wunde nur kurze Zeit frisch ist, so ist diese Frage von grösster Wichtigkeit, kaum eine andere ist practisch von gleich grosser Bedeutung. Erinnern wir uns nun, dass die Sepsis durch die unversehrte Epidermis gar nicht durchzudringen vermag und *auf ganz unverletzte Schleimhäute eine äusserst geringfügige Wirkung ausübt*, so sehen wir, dass von einer stärkeren Penetrationskraft der Sepsis gar nicht die Rede ist. Folge der geringen Penetrations-

kraft ist es nothwendiger Weise, dass auch pathologische Hindernisse von der Sepsis nur wenig überwunden werden können. *Es sind rein mechanische Verhältnisse, um die es sich hier handelt. Stärkerer Druck kann schwerere Hindernisse überwinden, für den schwächeren sind leichtere selbst schon unüberwindlich.* Dies ist das Resultat einer ausgedehnten Untersuchungsreihe. In allseitig geschlossene Abscesshöhlen kann die intensivste Fäulnissflüssigkeit eingespritzt werden, ohne eine Spur von Sepsis zu erregen, gleichgültig ob der Eiter noch in der Höhle ist oder bereits aus ihr entleert worden. Je dichter, derber, hautähnlicher die pyogene Membran, desto undurchdringlicher ist dieselbe für die Sepsis. Ist aber die Wand dünn und wird sie beim Auspressen verletzt, so entsteht an der durchlassenden Stelle Sepsis, welche von da ab sich weiter fortpflanzen kann. Je allseitiger und fester die gegenseitige Verlöthung der Gewebe ist, und je weniger in den Interstitien der Gewebe die Fäulnissflüssigkeit und mit ihr die Bacterien vordringen können, desto weniger wird die Fortleitung der septischen Processe möglich sein. Alte Abscesswände leisten besseren Widerstand als Pseudomembranen und Adhäsionen, diese mehr, als blosse Schichten von Eiterkörperchen, aber bei geringem Druck zeigen sich auch diese sufficient. Zum Beweise dessen folgender einfacher Versuch. Macht man eine Nackenwunde an der Basis der Ohren, in oft beschriebener Weise, und bestreicht diese Wunde kräftig mit Petroleum, dem Mittel, welches ich von den bisher bekannten als das beste Suppureticum ansehe, so ist die Exsudation nach 3 Stunden natürlich noch sehr schwach, die Wundfläche kaum mehr als wie angehaucht zu nennen. Pinselt man jetzt, also nur 3 Stunden nach Einwirkung des Petroleums, Fäulnissflüssigkeit auf die Wunde, solche, die ohne vorherige Anwendung des Petroleums Erysipelas malignum, ja den Tod selbst zu erzeugen im Stande ist, so bleibt diese septische Wirkung ganz aus, die eintretende Eiterung führt bald zu oberflächlicher Verschorfung, unter welcher die volle Heilung der Wunde in kurzer Zeit erfolgt. Zu bemerken ist, dass das Petroleum kein Antisepticum ist, da die Bacterien in ihm lange ihre Beweglichkeit behalten, die Wirkung kann also nur auf den inflammatorischen Einfluss des Petroleums bezogen werden. Ob nicht diese Beobachtung für die Therapie nutzbar gemacht werden kann, soll weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. — Wir resumiren: Indem die Entzündungen unter Störung der Resorption zu Ausschwitzungen von Flüssigkeiten und Eiterkörperchen, *zur Bildung von Eiterschichten, Pseudomembranen und Adhäsionen* führen, ändern sie die *mechani-*

[illegible] Verhältnisse für das Eindringen der Sepsis sowohl in die Gefässe wie in die Interstitien der Gewebe. Nicht absolut wohl aber relative Hindernisse werden dem Fortschreiten der Sepsis dadurch bereitet, meist sind sie aber *bedeutend genug, um die Immunität des Entzündungsherdes* gegen die gewöhnlichen Arten der septischen Infection herzustellen.

Unter pathologischen Verhältnissen tritt aber auch andererseits eine *Disposition* für die Sepsis ein, die der höchsten Beachtung werth ist. Es ist früher schon angeführt, in wie hohem Grade der Eintritt der septischen Gangrän durch Unterbindung der grossen peripheren Arterien (Art. carotis, femoralis für Ohr und Unterschenkel) befördert wird. Der locale Ausgang wird stets durch die Arterienunterbindung verschlimmert.

Dies ist durchaus dem analog, was ich früher bereits über den schädlichen Einfluss der arteriellen Anämie mitgetheilt (cfr. Entzündung und Brand. Virchow's Archiv [illegible]. Bd.).

Unter solchen Umständen musste ich die Untersuchung zu der Frage erweitern, über den Einfluss hochgradiger Anämie auf den *Verlauf der Eiterung*. Da das Petroleum in der Menge von [illegible] eingespritzt, wie beschrieben (die Genesis der acuten und chronischen Entzündung. Virchow's Archiv [illegible]. Bd.), umfangreiche Eiterstöcke producirt, so wurde derselbe Versuch nach Unterbindung beider Carotiden angestellt, unmittelbar nachher durch subcutane Injection in eines der beiden Ohren. Gleich nach der Operation sieht man das Ohr ganz blass, nur schwach an der Injectionsstelle von Petroleum geröthet. Nach 24 Stunden bemerkt man bereits eine schwache [illegible], mit welcher das Weiterfliessen des Blutes abwechselt. Nach 48 Stunden ist dieselbe noch ausgedehnter in den Venen nicht nur, sondern auch in der Arterie zu constatiren. Nach dreimal 24 Stunden pflegt die Blutgerinnung bereits eingetreten zu sein, wobei [illegible] Flecke in der Mitte des Ohres sichtbar werden. Im weiteren Verlaufe erstreckt sich nun die Blutgerinnung mit der gleichmässig grünlichen Verfärbung des Cutis weit über die ursprünglich inficirte Partie am [illegible] des Ohres, wobei ein eigenthümlicher Geruch auftritt, der, obschon durch den Petroleumgeruch gedämpft und modificirt, doch an schwachen Fäulnissgeruch erinnert. Das äussere Bild hat eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Erysipelas malignum, während beide Krankheiten durch Aetiologie und Verlauf weit von einander liegen. Das Ende ist auch hier Brand und Abtrennung durch Demarcationsentzündung, wie bei anderen Brandformen, wie auch bei der Gangraena septica.

an die im Uebrigen das ganze Bild am meisten erinnert. Ein ganz gleicher Process tritt ein, wenn bei unversehrter Arteria carotis die in der Mitte des Ohres belegenen kleinen Blutgefässe mit dem entsprechenden Abschnitte der Arteria auricularis mit der Knochenzange zerquetscht werden und sodann die subcutane Injection von Petroleum in diese Stelle hinein vorgenommen wird. Auch hier Ausbleiben der Eiterung, blaugrüne Verfärbung der Stelle, localisirte Gangrän unter gleichem Geruch. Ich glaube, dass man diese Zustände, — und ähnliche nicht durch den Einfluss von Bacterien erzeugte kommen ja auch beim Menschen vor, — als *septoide Zustände von den septischen unterscheiden* und ihnen zur Seite stellen muss. Ich hoffe in Kurzem noch weiteres Material zur Kenntniss dieser *septoiden* Zustände herbeibringen zu können. Die Disposition der anämischen und der Quetschwunden für Sepsis hat ihre experimentelle Bestätigung erfahren, diese Fälle treten als gleiche Glieder in eine Kette von Wahrnehmungen ein, welche sämmtlich den hochgradigen bisher unterschätzten Einfluss der arteriellen Circulation auf Entzündung und Brand documentiren.

Durch die in diesem Abschnitt enthaltene Darstellung der Immunitäten und Dispositionen wird es klar, wie der Sepsis gegenüber pathologisch veränderte Stellen sich vielfach anders verhalten als physiologische. Verletzungen der Blutgefässe in weitem Umfange, Eiterungen und entzündliche Gewebsveränderungen der verschiedensten Art sind so häufige Vorkommnisse, dass die Kenntniss des Einflusses der Sepsis unter diesen Umständen ganz unerlässlich bleibt für die Kenntniss des Wundverlaufes.

Ueber die Erscheinungen, das Herkommen, die Contagiosität und das Wesen der septischen Allgemein-Infection.

Das Allgemeinleiden bei der septischen Infection besteht in einer tiefen Blutveränderung ohne erhebliche vom Blute ausgehende Localisationen. Während die Infection bei Pocken, Masern, Scharlach vom Blute aus an entfernten Stellen in weit verbreiteten Gefässgebieten der Haut und der Schleimhäute Entzündungen von typischer Dauer hervorbringt, während also — den Bacterienursprung dieser Krankheiten vorausgesetzt — die Pocken-, Masern-, Scharlach-Bacterien nach ihrer Proliferation im Blute durch Ansammlung und Wirkung entzündliche Ernährungsstörungen in einzelnen Gefässabschnitten setzen, treten bei der septischen Infection derartige Leiden nicht auf. Von der allein etwa hierher zu rechnenden

Enteritis kann um so mehr abgesehen werden, als sie nach subcutaner Injection sehr selten, sondern immer nur nach directer Blutinfusion auftritt und einen offenbar complexen Ursprung hat. Der locale Zusammenhang der progressiven Processe (Jauchungen, Erysipele) ist bereits besprochen. Symptome der intensiven Bluterkrankung sind neben dem heftigen Fieber, nach anderen nervösen Symptomen, grosse Schwäche, Zittern, Apathie, überhaupt adynamische Zustände, während Krämpfe selten und nicht im Geringsten charakteristisch sind. Diese adynamischen Zustände sind in Fällen von fulminanter Septicämie sehr rasch zu beobachten, in anderen sub finem vitae. • Die chronische Septicämie von 4—5wöchentlicher Dauer ist durch eine ganz enorme Abmagerung charakterisirt, trotz guten Appetits der Versuchsthiere. An frischen Leichen sind sehr geringe Blutveränderungen nachzuweisen, nicht einmal die dunkle Farbe des Blutes und dessen unvollkommene Gerinnbarkeit sind immer zu sehen und bei den von mir applicirten geringen Dosen subcutaner Injection ist es mir weder im Herzblut noch überhaupt in entfernten Gefässabschnitten gelungen, eine Proliferation von Bacterien im Blute zu erkennen. Und dennoch erfolgt der Tod.

Wir kommen nun zu der Frage, ob sich bereits die metastatische Pyämie als nichts Anderes, denn als eine modificirte Form der Septicämie erweisen lässt. Metastatische Abscesse waren in keinem unserer Versuche, die sich im Laufe der Jahre auf mehrere Hunderte beliefen, aufzufinden und von den gewöhnlichen Pneumonien, die sich häufiger fanden, war der septische Ursprung nicht mit Sicherheit festzustellen. Nachdem ich die flockigen septischen Gerinnsel bei der Gangrän vor Augen hatte, glaubte ich auch deren Metastase mit Sicherheit erwarten zu dürfen. Ich hoffte, dass es gelingen würde, die die Metastase verhindernde Demarcationsentzündung durch Einführung anderer Bedingungen in Wegfall zu bringen. Amputationen grösserer Gliedmaassen schienen aus vielen Gründen dazu geeignet zu sein, aber obschon ich die spritzenden Gefässe der eigenen Blutstillung überliess, und demzufolge viele nur durch Thromben geschlossene Gefässlumina *täglich mit Jauche bepinseln* konnte, obschon durch die längere locale Blutung auch die Kraft des Blutstromes und damit die Energie der Demarcationsentzündung herabgesetzt war, fand dennoch, wie schon oben angeführt, eine Abgrenzung des Jaucheherdes unweit oberhalb des Stumpfes statt. Jenseits desselben war weder eine fortschreitende noch eine localisirte Affection in den Venen zu bemerken; die sehr kräftigen Thierexemplare, die allein zu solchen Versuchen benutzt wurden,

starben nach 8 Tagen bei noch sehr gutem Kräftezustand an Septicämie ohne jede Metastase. In Betreff der Progression der Sepsis in den Venen schien die progressive Jauchung die besten Aussichten zu eröffnen. Fracturen des Oberschenkels mit Verschiebung der Bruchenden, mit Jaucheeinspritzung complicirt, in einzelnen Fällen noch combinirt mit Unterbindung der Art. femoralis unterhalb des Abganges der Profunda femoris hatten Verjauchungen zur Folge, die über den Unterleib hinaus bis zu den Thoraxwänden aufstiegen, aber nichts desto weniger keine Metastasen. Trotzdem erscheint mir seit dem Nachweis flockiger fauler Gerinnsel in den Venen des Fäulnissherdes die metastatische Pyämie als ein so genau in den Rahmen der Krankheit passender Incidenzfall, dass ein Anderer, leicht möglich, glücklicher hierin als ich, vielleicht bei grösseren Thieren den Transport der Gerinnsel in die Lungen zu demonstriren im Stande sein wird.*) Bis dahin, d. h. *bis die Pyämie durch Einführung aller ihrer Bedingungen herzustellen sein wird*, ist ihr septischer Ursprung als noch nicht erwiesen zu betrachten.

Für die *Entstehung* des septischen Allgemeinleidens sind dreierlei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen. Das Blut kann dadurch septisch geworden sein, dass von den primär in den Körper hineingelangten Fäulnissstoffen eine gewisse Quote derselben in den allgemeinen Kreislauf übergegangen ist, also durch *primäre Resorption*. Es könnten zweitens sich neue Fäulnissstoffe am Applicationsherd gebildet haben und so durch locale Reproduction zur Verschlimmerung der Septicämie beitragen, also durch *secundäre Resorption*. Es könnten aber auch drittens *in jedem Abschnitt des Circulationssystems die Bedingungen zur weiteren Fortpflanzung der Sepsis gegeben sein*. Hätte die Septicämie allein die erste dieser Quellen, so wäre sie eine blosse Intoxications- und keine Infectionskrankheit, und die zweite Quelle der ersteren hinzugefügt, bliebe es immer noch von dem Umfange der localen Fäulnissherde abhängig, welche Intensität die Allgemeininfection erreichen soll. Erst dann, wenn sie auch auf jenen dritten Ursprung unbegrenzten Anspruch hat, wäre sie wirklich unabhängig von der Grösse des Localherdes, von demselben gewissermassen losgelöst, derselbe wäre kein Mutterboden, sondern nur eine Eintrittsstelle, eine Phase für die septische Allgemeininfection. Dann

*) Wer gleich mir Untersuchungen dieser Art, zumal mit septischen Stoffen in Privaträumen anstellt, ohne Assistenz, ohne völlig Herr seiner Zeit zu sein, durchaus nur auf eigene Hülfsmittel gestützt, kann allein alle Schwierigkeiten einer solchen Arbeit ermessen, Schwierigkeiten, die ganz unüberwindlich werden, wenn es an grösseren Thieren zu operiren gilt.

würde eine minimale Menge genügen, um den ganzen Körper zu inficiren, die unbegrenzte Vermehrung einer auch noch so kleinen Anzahl von Bacterien im Blute müsste auch die geringste Berührung mit Sepsis zu einer bedrohlichen Gefahr machen.

Dass die primäre Resorption eine Quelle der Septicämie bildet, nach subcutaner Injection septischer Flüssigkeiten, lässt sich auf das Exacteste beweisen. Die Flüssigkeit wird wie die Abnahme ihrer Menge und ihres Colorits beweist, resorbirt, ohne sofort Blutgerinnung zu veranlassen, sie muss also in das Gesammtblut übergeführt werden. Je rascher dies erfolgt, wie beispielsweise nach Lähmung des Sympathicus, desto rascher die Allgemeininfection bis zum Tode, desto geringer die Ausbildung der Localphänomene. Die primäre Resorption wird also als erste Quelle der Septicämie anzuerkennen sein.

Dass am localen Fäulnissherde die Fäulnissstoffe sich mehren, geht aus den früheren Versuchen bereits hervor. Wenn auch die schwerer beweglichen Gerinnsel demarkirt werden, die flüssigen und leicht transportabeln septischen Stoffe sind lange ins Blut hineingeschwemmt, ehe es zur Gerinnselbildung und zur Demarcation derselben kommen kann. Auch diese Quelle fliesst reichlich. *In beiden findet die Septicämie Nahrung, aber natürlich nur nach Maassgabe der Localaffection.*

Giebt es nun Thatsachen, welche zwingend sind, um eine von dem Localherde ganz unabhängige Zunahme der Sepsis zu beweisen, mit anderen Worten, ist auch den mit dem Gesammtblute circulirenden Bacterien die Fähigkeit der Selbstvermehrung zuzuschreiben, sei es, wenn sie sesshaft geworden, sei es im Circuliren selbst? Wäre das der Fall, so müsste *im Leben eine Vermehrung der Bacterien im Blute nachweisbar sein;* diese ist mikroskopisch nicht zu erweisen. Aber auch die physiologische Reaction zeigt davon keine Spur. Blut einem noch lebenden septischen Thiere entzogen, das aber nur durch subcutane Injection von 1 C.-C. Jauche septisch geworden, resorbirt sich, in ein gesundes Ohr injicirt, wie normales Blut ohne jede Spur einer septischen Localaffection. *Aus dieser gleichen Reaction des Blutes septischer Thiere mit gesundem Blute geht schlagend hervor, dass eine bedeutende Zunahme der Bacterien nicht stattgefunden haben kann, ebensowenig wie eine Multplication des septischen Giftes.* Welches Schicksal die Bacterien im Blute erleiden, ob sie wie die Farbstoffpartikel begierig von den weissen Blutkörperchen aufgenommen werden (Birch-Hirschfeld), ob sie durch Secrete ausgeschieden werden, ob sie anderweitig untergehen,

oder ob sie in gewissen hämopoetischen Organen deponirt werden, ist noch nicht festgestellt. Jedenfalls geht aus den bisher bekannten Thatsachen *eine selbstständige Vermehrung der Fäulnissbacterien im Blute, unabhängig vom Fäulnissherde, nicht hervor.*

Die Frage über die Contagiosität der Fäulniss beantworten wir nach unseren Versuchsresultaten in folgender Weise:

1) *Contagiös sind die örtlichen Producte der Sepsis,* der septischen Gangrän vor voller Vertrocknung, der Jauchungen etc. und zwar je nach dem Maasse der vorgeschrittenen Sepsis und wie immer nach der Stelle, auf welche sie wirken. Das früher angeführte Beispiel der Sputa beweist, dass sich selbst Septicaemia fulminans durch örtliche Producte der Sepsis erzielen lässt. Die localen Blutveränderungen sind unter örtliche Producte der Sepsis innebegriffen.

2) Selbstverständlich wird das *Blut auch im Leben contagiös sein können, wenn dasselbe seinerseits Locus affectionis geworden ist,* d. h. wenn die septische Flüssigkeit direct in grösseren Mengen in das Blut eingespritzt worden oder durch Perforation eingedrungen ist und sich so einer grösseren Blutmasse beigemischt hat. Auch hier wie im vorigen Falle vermögen bereits minimale Mengen, wie sie unbeachtet an Instrumenten und Fingern haften können, einen verderblichen Einfluss auszuüben.

3) Hingegen ist es *nicht* nachweisbar, dass nach blossen *subcutanen Injectionen das Blut solcher Thiere im Leben bereits septisch wirkt.* So wenig sich ein solches Thier selbst inficirt, wenn es an andern Stellen Entzündung bekommt, so wenig ist es geeignet, andere Thiere zu inficiren, wie oben bereits dargelegt.

4) *Nach dem Tode* solcher Thiere zeigt sich hinwiederum *das Blut contagiös,* da mit dem Tode die Hemmung fortfällt, welche während der Circulation des Blutes der Fäulniss entgegenwirkt. Von den Nebenumständen, der Zeit die nach dem Tode verflossen, der Wärme, welcher der Cadaver ausgesetzt war und ähnlichen Verhältnissen wird es abhängen, welche septische Kraft das Blut entfalten kann, ebenso wie der septische Muskel sie ausübt.

Geht man mit diesem Maassstabe der Contagiosität an die Davaine'schen Versuche, so wird man die Bestätigung wie die Nichtbestätigung derselben zu würdigen wissen. Da in dem Stadium der fulminanten Septicämie sehr kleine Mengen, — von den Trionteltropfen wollen wir dabei absehen — den Tod bringen können, so wird in geeigneten Fällen dies auch mittelst eines Tropfens septischen Blutes möglich sein. Schon zu Anfang wurde ja erwähnt,

dass auch der todte Muskel eines septischen Thieres das phlogogene Stadium ganz überspringen kann und sofort septogene Wirkungen zu erzeugen im Stande ist, wie viel mehr wird dies mit septischem Blute der Fall sein, welches dem blos putriden Blute im Fäulnissstadium immer voraus sein wird. Aber von directer Blutinfusion abgesehen, kommt diese Contagiosität keineswegs dem septischen Blute im Leben zu, noch lässt sich eine Potenzirung des Giftes im Körper irgendwie nachweisen. Machte ich unterschiedslos subcutane Injectionen von Blut septischer Thiere, so gelang es mir nicht, die Contagion auf 3 Glieder fortzupflanzen, viel weniger auf 25, während man bei geeigneter Auswahl die Contagion wohl überträgt, von der bei Sepsis sehr schwer nachweisbaren Potenzirung aber nichts bemerken kann. Bei der Contagiosität wie bei anderen septischen Fragen sind Zeit und Umstände entscheidend, weshalb eine Vereinigung der Einzelfälle zu verschiedenen Gruppen geboten ist. Ganz unstatthaft ist es gerade hier, alles zusammenzuwerfen und einzelne Erfahrungen zu generalisiren; solchem Verfahren widerspricht die ganze Natur der septischen Infection.

Sollen wir nach alledem die eigentliche Natur, *das Wesen der septischen Infection* bestimmen, so lässt sich die complexe Fäulnisswirkung in drei von einander zu trennende Wirkungen spalten.

1) *Die specifisch septische Giftwirkung ist durch flüchtige Stoffe* (Schwefel- und Ammoniakverbindungen) *bedingt.* Dies lässt sich dadurch beweisen, dass, wenn stark übelriechende Jauche einem Warmwasserbade von 60° R. unter fleissigem Umrühren mehrere Stunden hindurch ausgesetzt wird, die nahezu geruchlos gewordene Flüssigkeit jetzt keine septische Gangrän mehr erzeugt, *wohl aber noch progressive Processe,* als sprechender Beweis dafür, dass die im Warmwasserbade ruhig gewordenen Bacterien ihre Lebens- und Fortpflanzungsfähigkeit nicht eingebüsst haben. Die *Gangrän,* die *blaugrüne Färbung* derselben und ihr *Fäulnissgeruch* sind als *chemische* Wirkungen zu betrachten und nicht als organische. In gleicher Weise kann der an fulminanter Septicämie erfolgende Tod nur als *Vergiftungstod* angesehen werden, da die ihrer flüchtigen Giftstoffe beraubten Bacterien einen derartigen Tod nicht mehr zu veranlassen vermögen, ebensowenig wie sie noch die septische Gangrän zu produciren im Stande sind.

2) *Die progressive Wirkung ist die Leistung der Bacterien,* welche durch ihr Leben, ihre Theilung und ihre Wanderung Propaganda mit den Stoffen machen, deren Träger sie sind. Darin besteht ihre Wirkung auch im lebenden Organismus, sie pflanzen sich

namentlich in den Interstitien der Gewebe fort und wandern weiter in ihnen, während im lebenden *Blute* für ihre Weiterentwickelung Hindernisse bestehen, deren Natur noch nicht erkannt ist. Aber auch in den Geweben, in denen sie sich fortgepflanzt, rufen sie, wenn sie nicht Träger septischer Stoffe sind, nur Entzündungserscheinungen hervor, nie Fäulniss. Erst wenn die *septischen Stoffe der loculen Blutcirculation ein Ende gemacht* haben, erst dann können sie gleiche Wirkung ausüben auf Leben wie auf Tod. Ist ihnen das Gift genommen, dann haben sie für den lebenden Organismus nur die Bedeutung als Entzündungserreger. Eine wie ganz andere unbeschränkte Herrschaft üben sie im Tode aus, unvergleichlich mit dieser so vielfach eingeengten, in welcher die Formen der Bacterien nicht einmal zu der freien und mannigfachen Entwickelung gelangen können, die ihnen sonst eigen ist.

3) *Ist durch mehrstündiges Kochen und nachträgliche Filtration die Jauche sowohl ihres septischen wie ihres Bacterien-Gehaltes beberaubt, so wirkt die noch übrig gebliebene Flüssigkeit noch immer phlogo- und pyrogen*, wenn auch die Entzündungsform zu den Resolutionsentzündungen gehört, die weder zu Gangrän noch zu Eiterung tendiren. In der Flüssigkeit sind also noch chemische, nicht flüchtige und nicht organische Stoffe gelöst, welche als schwache Inflammatoria anzusehen sind.

In systematischer Untersuchung studirten wir die Wirkung *eines* faulenden Stoffes von Beginn des Fäulnissprocesses bis zu seinem Ende. Welche Fülle von Erscheinungen, von Modificationen, von Wechsel in diesem *einen* Falle! Werden alle Fäulnissprocesse einander vollkommen identisch sein? Dies ist mehr behauptet als bewiesen, als es auch nur wahrscheinlich ist. Wohl mancher Krankheitsstoff verbirgt sich noch jetzt unter dem weiten Mantel des organischen Fäulnissprocesses. Weiter aber und viel weiter hinaus wird die Experimental-Pathologie die Aufgabe zu übernehmen haben, einen jeden thierischen Infectionsstoff ausserhalb des Körpers in geeigneter Nährflüssigkeit zu züchten und seine Wirkungen von seiner Blüthe bis zu seinem Untergange festzustellen, eine Aufgabe, die für alle angestrebt werden muss, für wenige vielleicht vollkommen zu erreichen sein wird. Doch jeder Schritt auf diesem *systematischen Wege* ist folgenreich und schafft neue Einsicht für die eigentlichsten Aufgaben unserer Wissenschaft.

Bis für Diphtherie, Milzbrand, Recurrens, Pocken, Masern und Scharlach, Cholera und Typhus die Entstehung und Fortpflanzung

der Krankheitsursachen, die Eintritts- wie die Hemmungsbedingungen, die Mechanik ihrer Wirksamkeit im Körper bis zu ihrem Schwinden klar und offen vor der Wissenschaft daliegen werden, wird mehr wie *eine* Generation von Forschern dahingehen, für das grosse geistige Erbe der Menschheit gilt ja aber das Wort:

„Multi pertransibunt et augebitur scientia."

XVII.

Ueber Impf- und Fütterungstuberculose*)

von

Prof. O. Bollinger

in Zürich.

Meine Herren! Es sind nun gerade 10 Jahre her, seit Virchow die Thatsache constatirte, dass noch Niemand bis dahin experimentell habe Tuberkel erzeugen können. Als bald darauf Villemin die Impfbarkeit der Tuberculose entdeckte und damit die Buhl'sche Lehre, dass die Miliartuberculose eine specifische Resorptions- und Infectionskrankheit sei, bis zur Evidenz bewies, trat die Frage von der Tuberculose in ein neues Stadium. Der experimentellen Pathologie war eine neue und ergiebige Aufgabe erwachsen und von der Rührigkeit und dem Fleisse, mit der von jener Zeit an in dieser Richtung gearbeitet wurde, giebt das Werk von Waldenburg ein glänzendes Zeugniss.

Es kann nicht meine Aufgabe sein, Ihnen in der kurz bemessenen Zeit nur den Versuch einer historischen Darstellung der Impftuberculose bieten zu wollen. Ich begnüge mich an der Hand einer Reihe von Versuchen, die ich im Laufe dieses und des verflossenen Jahres anzustellen Gelegenheit hatte, Ihnen ein gedrängtes Referat über den gegenwärtigen Stand der Sache zu liefern und zwar unter Verwerthung der Resultate zahlreicher Impf- und Fütterungsversuche, die grösstentheils von Vertretern der Thierheilkunde an verschiedenen Orten angestellt wurden und dem medicinischen Fachpublicum bisher kaum zugänglich waren.

Von den meisten früheren Versuchen unterschieden sich diejenigen, die uns heute beschäftigen sollen, wesentlich dadurch, dass

*) Vortrag gehalten am 26. Mai 1873 zu Winterthur in der Frühlingssitzung der ärztlichen Gesellschaft des Cantons Zürich.

das Impf- und Fütterungsmaterial in der grossen Mehrzahl der Versuche aus tuberculösen Substanzen von perlsüchtigen Rindern besteht, ferner dass sich unter den Versuchsobjecten eine erhebliche Zahl grösserer Thiere, namentlich an Ziegen, Schafen und Schweinen befindet, endlich, dass die Fütterungsversuche eine Hauptrolle spielen und dass als Material zu letzteren nicht blos tuberculöse Producte, sondern auch Milch und Fleisch tuberculöser Thiere verwendet wurden.

Ich lasse zuerst die Darstellung meiner eigenen Versuche im Auszuge folgen; dieselben wurden angestellt an 10 Fleischfressern (7 Hunden, 3 Katzen) und 9 Pflanzenfressern (7 Ziegen und 2 Schafen).

I. Impfungen.

1., 29. Juni 1872. **Impfung mit tuberculösem Sputum vom Menschen in die Lunge einer Katze. Tod nach 2 Tagen durch Pyopneumothorax. Negatives Resultat.**

Dem Thiere werden 3/4 Grm. frischen Sputums durch Einstich in die rechte Brustwandung direct in die rechte Lunge injicirt. Tod nach 2 Tagen. Die Section ergiebt rechtseitigen Pyopneumothorax.

2., 29. Juni 1872. **Impfung einer Katze mit demselben Material und in derselben Weise wie bei Versuch 1. Negatives Resultat.**

Das Thier zeigte im Leben keine bemerkenswerthen Erscheinungen. Tödtung am 15. August, 48 Tage nach der Impfung. Die Section ergiebt allgemeine Abmagerung, im Uebrigen alle Organe normal.

3., 2. Juli 1872. **Impfung einer Katze mit filtrirtem (durch Thoncylinder) tuberculösem Sputum vom Menschen in die rechte Lunge. Negatives Resultat.**

Im Leben keine krankhaften Erscheinungen. Tödtung am 22. Juli 1872, 20 Tage nach der Impfung. Bei der Section keine Abnormität.

4., 3. Juli 1872. **Impfung eines Hundes mit tuberculösem Sputum vom Menschen durch Injection in die Trachea. Locale Reaction, im Uebrigen negatives Resultat.**

Im Leben keine krankhaften Symptome. Tödtung am 15. August 1872, 43 Tage nach der Impfung. Section: An der Einstichstelle im subcutanen Bindegewebe des Halses ein linsengrosser derber fibröser Knoten; innen in der Schleimhaut der Trachea entsprechend der Einstichsstelle ein hanfkorngrosses graues Knötchen. Die übrigen Organe normal.

5., 12. Januar 1872. **Impfung eines Hundes mit käsiger Masse aus einer tuberculösen Rindslunge durch subcutane Injection. Negatives Resultat.**

Tödtung am 11. Februar 1872, 30 Tage nach der Impfung. — An der Impfstelle ein linsengrosses fibröses Knötchen. Im Uebrigen alle Organe normal.

6., 3. Februar 1872. **Impfung eines Hundes mit dem ausgepressten und colirten Safte einer tuberculösen Menschen-**

lunge (Klinik des Prof. Biermer) durch Injection in die rechte Lunge. Positives Resultat.

Das Thier blieb bis zu seiner Tödtung in gutem Ernährungsstande. Tödtung am 18. März 1872, 43 Tage nach der Impfung. Section: Wohlgenährtes Thier. Entsprechend der Impfstelle an der Costalpleura ein nahezu linsengrosses graues Knötchen, in dessen nächster Umgebung mehrere miliare diaphane Knötchen sich befinden. In beiden Lungen, namentlich im Hinterlappen links, mässig zahlreiche Miliartuberkel, grau durchscheinand, meist subpleural und leicht über die Lungenoberfläche prominirend. Die Bronchialdrüsen mässig geschwellt. Zahlreiche Miliartuberkel in der Leber und Milz. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigen die miliaren Knötchen der verschiedenen Organe denselben Bau wie die Tuberkel des Menschen.

7., 12. Januar 1872. Subcutane Impfung einer Ziege mit käsiger Masse aus einer tuberculösen Rindslunge. Tod durch intercurrente traumatische Peritonitis.

Das Thier zeigte am 6. Tage nach der Impfung mässige Diarrhöe. Die Temperatur war zeitweise mässig erhöht. Tod am 24. Januar 1872, 12 Tage nach der Impfung, in Folge einer 2 Tage vorher vorgenommenen Castration*). Die Section ergab traumatische Peritonitis, Lungenödem, doppelseitigen Hydrothorax. An der Impfstelle ein haselnussgrosser hämorrhagisch-purulenter Herd.

8., 12. Januar 1872. Subcutane Impfung einer Ziege links und rechts am Widerrist mit zwei linsengrossen grauen Knötchen aus einer tuberculösen Rindslunge. Tod durch intercurrente traumatische Peritonitis. Negatives Resultat.

Das Thier zeigte keine Krankheitserscheinungen. Tod am 27. Januar 1872 in Folge einer 5 Tage vorher vorgenommenen Castration, 15 Tage nach der Impfung. Die Section ergiebt geheilte Narben an der Impfstelle und als Todesursache eine traumatische hämorrhagische Peritonitis.

Die mitgetheilten Impfversuche an Katzen, Hunden und Ziegen geben eine spärliche Ausbeute. In drei Fällen (1, 7 und 8) wurde der normale Verlauf durch intercurrente Krankheiten unterbrochen und es kommen dieselben kaum in Betracht.

Ebenso blieben zwei Impfungen auf Katzen (2 und 3) mit Sputum von einem Phthisiker sowohl im filtrirten als nichtfiltrirten Zustande erfolglos.

Dagegen erzeugte Impfung mit tuberculösem Sputum vom Menschen, sowie mit käsiger Masse aus einer tuberculösen Rindslunge auf Hunde (4 und 5) in beiden Fällen nach 43 und 30 Tagen eine leichte locale Reaction in Form kleiner Knötchen, deren Specifität

*) Diese sowie die folgende Ziege waren zu Operationszwecken bestimmt und konnten nur nebenbei zu Impfversuchen verwendet werden.

nach dem Resultat der mikroskopischen Untersuchung zum mindesten eine wahrscheinliche war.

Endlich konnte durch Impfung eines Hundes (6) mit dem Saft einer tuberculösen Menschenlunge nach Ablauf von 43 Tagen eine ächte Miliartuberculose der Pleura, der Lungen, der Leber und Milz erzeugt werden.

Gleichzeitig mag hier Erwähnung finden, dass Impfungen mit demselben Impfmaterial auf mehrere Kaninchen ausnahmslos nach 2—3 Monaten eine letale Tuberculose erzeugten.

Eine zweite Reihe von Versuchen, welche ursprünglich als Fütterungsversuche angestellt waren, wurden unabsichtlich, wie sich aus dem Endresultat mit Sicherheit ergab, zu gleichzeitigen Fütterungs- und Impfversuchen gestaltet*)

II. Fütterungen mit Impfungen combinirt.

9., 12. Januar 1872. Impfung und gleichzeitige Fütterung einer Ziege mit eiterig-schleimigem Bronchialinhalt (c. 20 Grm.) aus einer tuberculösen Rindslunge vermittelst directer Injection in den Pansen und die Bauchhöhle. Positives Resultat.

Das Thier zeigte einige Tage nach der Impfung und Fütterung sehr bedeutende Diarrhöe, wobei graue und übelriechende schleimige Massen abgesetzt werden. Die normale Temperatur von 40° steigt zeitweise auf 41,3. Nachdem wiederholt Diarrhöen aufgetreten und das Thier 10 Tage nach der Impfung ohne Störung des Allgemeinbefindens castrirt worden war, erfolgt der Tod am 30. Januar 1872, 18 Tage nach der Impfung. Die Section ergiebt nahezu vollkommene Heilung der Castrationswunde, Miliartuberculose des Peritoneum, daneben adhäsive Peritonitis, katarrhalische Schwellung der Magen- und Darmschleimhaut, starke Vergrösserung der mesenterialen und portalen Lymphdrüsen.

10., 12. Januar 1872. Impfung und gleichzeitige Fütterung einer Ziege mit käsiger Masse (c. 20 Grm.) aus einer tuberculösen Rindslunge vermittelst directer Injection in die Bauchhöhle und in den Pansen. Positives Resultat. Gleichzeitig gelungene Infection mit Anthrax.[1])

Die käsige Masse wurde mit Wasser (10 : 1) verdünnt und direct in den Pansen injicirt, wobei kleine Mengen in den Bauchfellsack gelangten. Das Thier zeigte 6 Tage nach der Injection heftige Diarrhöe, allgemeine Schwäche, zeitweiliges Muskelzittern. Die Temperatur stieg an einigen Tagen von 39,5 auf 41,2 und 41,5. — 4 Tage vor dem

*) In augenblicklicher Ermangelung einer passenden Schlundsonde war ich gezwungen, den Thieren die Fütterungsmasse direct in den Pansen zu injiciren — mit Hülfe des bei den Wiederkäuern vollkommen ungefährlichen Pansenstiches. Dabei gelangten jedoch geringe Mengen der injicirten Fütterungsflüssigkeit in den Peritonealsack und so wurde neben der künstlichen Fütterung gleichzeitig eine Impfung auf das Bauchfell bewerkstelligt.

Tode, der am 24. Februar 1872 erfolgte, wurde das Thier mit einigen Tropfen Anthraxblut von einem artificiell inficirten Kaninchen geimpft. Tod durch intercurrenten Impfanthrax — 43 Tage nach der Impfung und Fütterung mit käsiger Masse.

Bei der Section findet sich ausser den charakteristischen Veränderungen des acuten Milzbrandes (Anthraxbacterien im Blute etc.) eine ausgesprochene Miliartuberculose des ganzen Peritoneum, die sich namentlich am grossen Netze in ausgezeichneter Weise präsentirt, ferner eine partielle chronische Adhäsivperitonitis, starke Vergrösserung sämmtlicher Drüsen des Hinterleibes, besonders der epigastrischen und portalen Lymphdrüsen mit beginnender käsiger Entartung, Miliartuberculose der Leber und der Leberkapsel. Ferner zahlreiche lenticuläre und punktförmige Geschwürchen der Labmagenschleimhaut ausgehend von den central verschorften und tuberculösen Lymphfollikeln, Schwellung der solitären und Peyer'schen Drüsen des Darmes, Miliartuberculose der Lungen neben Pneumonia verminosa, die durch Stronyglusbrut bedingt ist.

Entsprechend der Aehnlichkeit des makroskopischen Bildes mit der Miliartuberculose des menschlichen Peritoneum ergiebt die mikroskopische Untersuchung einen vollkommen analogen und identischen Bau der miliaren Eruptionen.

Die beiden Fälle zeigen demnach eine offenbar durch die peritoneale Impfung erzeugte letale infectiöse Miliartuberculose des Peritoneum mit entsprechender Verödung der Lymphdrüsen des Hinterleibes, ferner in einem Falle Miliartuberculose der Leber und Lungen. Als Resultat der gleichzeitigen Fütterung finden sich im ersten Falle (9) nur eine katarrhalische Schwellung der Magen- und Darmschleimhaut, Schwellung der meseraischen Drüsen, im zweiten Falle Folliculargeschwüre des Magens, die ohne Zweifel auf die Fütterung zurückzuführen sind.

Von einiger Bedeutung dürfte noch die gleichzeitig gelungene Infection mit Anthraxgift sein, welche beweist, dass eine Exclusion der Impftuberculose gegen Impfanthrax nicht stattfindet. Endlich geht aus einem Versuche (9) hervor, dass der Bronchialinhalt bei Lungentuberculose des Rindes ebenso wie der frische oder käsige Tuberkel im Stande ist eine Impf- und wahrscheinlich auch eine Fütterungstuberculose hervorzurufen.

III. Fütterungsversuche.

11., 15. März 1872. Fütterung eines Hundes mit rohen tuberculösen Massen aus einer tuberculösen Rindslunge. Negatives Resultat.

Die Fütterung erzeugte keinerlei krankhafte Erscheinungen. Am 10. und 11. April erhält das Thier wiederholt grössere Mengen noch warmer Rindslunge, die mit acuter und subacuter Miliartuberculose be-

haftet ist. Tödtung am 13. Mai 1872, 59 Tage nach der ersten Fütterung. Bei der Section finden sich alle Organe normal.

12., 13. und 14., 10. und 11. April 1872. Fütterung dreier Hunde mit grossen Mengen noch warmer Rindslunge, die mit acuter und subacuter Miliartuberculose behaftet ist. Negatives Resultat.

Die Thiere zeigten keine Störung ihres Befindens. Tödtung am 11. Juni 1872, 2 Monate nach der Fütterung. Sämmtliche Thiere erweisen sich bei der Section als vollkommen gesund.

15., 2. November 1872. Fütterung eines 1/2jährigen Schafes mit käsiger Masse (5 Grm.) aus einer tuberculösen Rindslunge. Zweifelhaftes Resultat.

Die Fütterung mit ähnlicher käsiger Masse (8 Grm.) wird am 7. November wiederholt. Das Thier zeigt vom 16. November an die Erscheinungen grosser Schwäche, Abmagerung und mangelhafte Fresslust. Tod am 4. December 1872, 32 Tage nach der ersten Fütterung. Die Section ergiebt neben allgemeiner Blutarmuth katarrhalische Schwellung der Darmschleimhaut, Obstipation des Dickdarmes durch harte geballte Futtermassen und Schwellung der meseraischen und portalen Lymphdrüsen.

16., 27. und 28. November 1872. Fütterung einer Ziege mit tuberculöser Rindslunge (20 Grm.). Positives Resultat.

Das Thier zeigte in der ersten Zeit nach der Fütterung keine bemerkenswerthen Krankheitserscheinungen. Allmälig magerte dasselbe bedeutend ab und unter den Erscheinungen der Kachexie erfolgte der Tod am 17. Januar 1873, 51 Tage nach der ersten Fütterung. Section: Hochgradige Abmagerung, allgemeine Blutarmuth. Flache Geschwüre der Zungenoberfläche, bedeutende Schwellung und beginnende Verkäsung der oberen Halslymphdrüsen. Umschriebene verminöse Desquamativ-Pneumonie mit beginnender Verkäsung verursacht durch Strongylusbrut, umschriebene Adhäsivpleuritis des rechten Vorderlappens. Bronchitis und Bronchiolitis verminosa. — Miliartuberkel in den übrigen Lungenpartien. Lungenödem. Bedeutende Vergrösserung der Bronchialdrüsen mit beginnender Verkäsung. Schwellung der Lymphfollikel des Verdauungsschlauches, Miliartuberculose der erheblich vergrösserten meseraischen, portalen und epigastrischen Lymphdrüsen mit theilweiser netz- und punktförmiger Verkäsung. Vereinzelte Tuberkel des Peritoneum, grössere (linsen- bis bohnengrosse) Knoten am grossen Netz.

Die übrigen Organe normal. Die mikroskopische Untersuchung der miliaren Knötchen des Peritoneum und namentlich der Lungen ergiebt die Structur des wahren Tuberkels mit centraler Verfettung und Verkäsung. Die miliaren Knötchen der Lunge lassen niemals einen parasitären Ursprung erkennen.

17., 27. November 1872. Fütterung einer Ziege mit circa 25 Gramm derselben Rindslunge wie bei Versuch 16. Positives Resultat.

Nachdem das Thier nach der Fütterung ausser mässigen Diarrhöen im Anfange keine besonderen Erscheinungen gezeigt hatte, erfolgte der Tod am 31. Januar 1873, 65 Tage nach der Fütterung. Section: Im Dünn- und Dickdarm ausgebreitete Geschwüre mit zerfressenem Grunde

und unregelmässiger Form; in der Umgebung kleinere solitäre Geschwüre. Die Gekrösdrüsen sind zu umfangreichen Paqueten angeschwollen, die meisten bis wallnussgross; auf der Schnittfläche sieht man Einlagerungen miliarer Tuberkel und theilweise Verkäsung. Zahlreiche miliare und grössere Knötchen der Lungen; daneben blassgraue pneumonische Herde mit trüb gelb-käsigen Einlagerungen durch Strongylusbrut verursacht. In den Bronchien ein schaumig grau-weisslicher Inhalt. Die Bronchialdrüsen vergrössert, von grauer Farbe, grossem Saftreichthum und trüber netzartiger Zeichnung auf der Schnittfläche, letztere durch beginnende käsige Entartung bedingt.

18., 27. und 28. November 1872. Fütterung eines Schafes mit tuberculöser Rindslunge wie in den vorhergehenden Versuchen (16 und 17). Positives Resultat.

Das Thier magerte nach der Fütterung allmälig immer mehr ab und wurde am 2. Februar 1873, 67 Tage nach der Fütterung getödtet. Section: Allgemeine Blutarmuth. Wenig ausgebreitete Geschwüre im Dünndarm, bedeutende Hyperplasie der Gekrös- und portalen Lymphdrüsen mit theilweiser trockener Verkäsung. Vereinzelte Miliartuberkel des Peritoneum und der Lungen. Schwellung der Bronchialdrüsen.

19., Controllversuch. 16. November 1872. Fütterung einer Ziege mit käsigem Eiter (15 Grm.) aus einem abgekapselten Milzabscess vom Schwein. Negatives Resultat.

Die käsig eiterige Masse wurde mit destillirtem Wasser verdünnt, unter Milch gemischt und dem Thiere zum freiwilligen Genuss gegeben. — Krankheitserscheinungen traten keine auf. Tödtung am 24. Januar 1873, 59 Tage nach der Fütterung. Die Section ergiebt normale Beschaffenheit aller Organe mit Ausnahme einer verminösen desquamativen Pneumonie in den oberen Partien der linken Lunge. Der Verdauungsschlauch, der Drüsenapparat des Hinterleibes ist vollkommen normal.

Diese letzte Versuchsreihe ergiebt folgende Resultate: Fütterung mit frischen Tuberkelmassen aus der Rindslunge bringt bei Hunden (11—14) nicht die geringste Veränderung hervor. Fütterung mit käsiger Masse aus einer tuberculösen Rindslunge an ein Schaf (15) erzeugt nach 32 Tagen nur Schwellung der Hinterleibsdrüsen, dagegen Fütterung mit tuberculösen Substanzen aus der Rindslunge bei 2 Ziegen und einem Schafe (16, 17 und 18) eine ausgesprochene tuberculöse Infection, die sich in 2 Fällen durch Darmgeschwüre, einmal durch Hyperplasie der Darmfollikel, ferner in allen Fällen durch bedeutende Schwellung und käsige Entartung der Hinterleibsdrüsen, in einem Falle durch Tuberkelbildung auf dem Peritoneum, in der Leber und in der Lunge auszeichnete.

Die perniciöse Wirkung des Tuberkelgiftes spricht sich darin aus, dass ganz geringe Mengen tuberculöser Substanzen im Stande waren, einmal nach 51 Tagen (16) und einmal nach 65 Tagen (17) vorher ganz gesunde Thiere zu tödten.

Für die specifische Action der gefütterten Tuberkelmassen kann der Controllversuch (19) Verwerthung finden, indem Fütterung mit käsigem Eiter nicht im Stande war, irgendwie bei einem Thiere, welches sich unter denselben Bedingungen wie die übrigen Versuchsthiere befand, einen tuberculösen Process hervorzurufen.

Ein Vergleich zwischen den Resultaten der Impf- und Fütterungsversuche ergiebt ferner, dass die Infection von Seiten des Verdauungsschlauches in erster Linie die Schleimhaut des Magens und Darmes, sowie der zugehörigen Lymphdrüsen zum Sitze tuberculöser Processe macht, während die seröse Fläche des Bauchfells gar nicht afficirt wird, oder erst langsam und spärlich, ähnlich wie das Lungenparenchym. Dagegen erzeugte directe Impfung auf das Bauchfell eine exquisite miliare Tuberculose (Versuche 9 und 10).

Bemerkenswerth ist ausserdem die Hyperplasie und käsige Entartung der oberen Halslymphdrüsen (16) als Theilerfolg einer Fütterung, die Aehnlichkeit mit gewissen Bestimmungsformen der menschlichen Scrophulöse tritt deutlich hervor und es stimmt dieses Resultat überein mit anderen Versuchen (z. B. an der Thierarzneischule zu Dresden,[2]) wo ebenfalls durch Fütterungen mit tuberculösen Massen bei Schweinen Schwellung und Verkäsung der Halslymphdrüsen neben Tuberculose anderer Organe producirt wurde.

Der Unterschied zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern in Betreff der Disposition zur Infectionstuberculose durch Aufnahme des Giftes vom Intestinalkanale aus tritt in den Versuchen 11—18 deutlich zu Tage. Nach Analogie mit ähnlichen Verhältnissen (z. B. beim Anthrax) könnte man die Ursache dieser Erscheinung darin suchen, dass der Magensaft der Fleischfresser auf das tuberculöse Virus intensiver und mehr zerstörend einwirke, als derjenige der Herbivoren. — Die Omnivoren und darunter auch der Mensch dürften sich in dieser Beziehung nach den Resultaten der Fütterungsversuche an Schweinen sowie gegenüber der ziemlich sicher vorauszusetzenden tuberculösen Selbstinfection des Darmes bei Lungentuberculose des Menschen mehr den Pflanzenfressern nähern als den günstiger situirten Fleischfressern.

Die *Hauptresultate* meiner Versuche würden demnach folgendermassen lauten:

1) Impfung mit tuberculösen Substanzen vom Menschen erzeugt beim Hund eine ächte Miliartuberculose der Pleura, der Lungen, der Leber und Milz; häufiger dagegen bei Fleischfressern gar keine oder nur eine locale unbedeutende Reaction.

2) Gleichzeitige Impfung und Fütterung mit tuberculösen Massen vom Rinde erzeugt bei Pflanzenfressern (Ziegen) eine doppelte Infection, nämlich gleichzeitig Impftuberculose einer serösen Haut (Peritoneum) neben tuberculösen Geschwüren der Schleimhaut des Verdauungskanales und entsprechenden tuberculösen Veränderungen der Gekrösdrüsen.

3) Bronchialinhalt bei Lungentuberculose des Rindes erzeugt ebenso wie die käsigen Massen derselben Lunge bei der Impfung Tuberculose und wahrscheinlich auch bei der Fütterung.

4) Fütterung frischer tuberculöser Massen vom Rinde an Fleischfresser ist unschädlich, erzeugt keine Tuberculose. Dagegen erzeugt Fütterung käsiger und frischer Tuberkelmassen an Pflanzenfresser (Schaf und Ziege) ausgesprochene tuberculöse Infection, die in Darmgeschwüren, Hyperplasie der Darmfollikel, bedeutender Schwellung und käsiger Entartung der Hinterleibsdrüsen, manchmal in Tuberkeleruptionen des Peritoneums, der Leber und Lungen ihren anatomischen Ausdruck findet.

5) Die perniciöse Wirkung des Tuberkelgiftes spricht sich darin aus, dass schon geringe Mengen gefütterter tuberculöser Lungensubstanz (20—25 Grm.) im Stande sind, nach circa 2 Monaten vorher ganz gesunde Thiere (Ziegen) zu tödten.

6) Fütterung einfach käsigen Eiters erzeugt bei Ziegen, die ganz unter denselben Bedingungen gehalten werden wie die künstlich tuberculös inficirten Thiere, keine Tuberculose.

7) Gewisse Formen der Fütterungstuberculose zeigen pathologisch-anatomisch eine grosse Uebereinstimmung mit der menschlichen Scrophulose namentlich was die Hyperplasie und käsige Entartung der Gekrösdrüsen und der Halslymphdrüsen betrifft.

8) Zwischen infectiöser Tuberculose und infectiösem Anthrax findet eine Exclusion nicht statt.

Soweit meine eigenen Erfahrungen. Im Anschlusse daran gestatten Sie mir, Ihnen die Resultate einer grösseren Reihe von Versuchen vorzulegen, welche alle die Frage von der Impf- und Fütterungstuberculose betreffen und an verschiedenen Orten angestellt wurden. Meine oben mitgetheilten Versuche eingerechnet, beläuft sich ihre Zahl auf ungefähr 150, wobei in ungefähr 50 Fällen grössere und mittelgrosse Hausthiere (Pferde, Maulthiere, Rinder, Ziegen, Schafe und Schweine) als Versuchsobjecte dienten, während die übrigen Versuche an kleineren Hausthieren (Hunden, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Geflügel) ausgeführt wurden. Ausser den bekannten älteren Versuchen von Villemin, Chauveau,

Klebs und [illegible] in meine Zusammenstellung aufgenommen, wo die Versuche mit perlsüchtigen Substanzen vom Rind angestellt wurden, während diejenigen Experimente, deren Resultate mich hier beschäftigen sollen, von folgenden Forschern angestellt und publicirt wurden: Bagge in Kopenhagen, Semmer in Dorpat, Günther und Harms in Hannover, Zürn in Jena, Biffi und Verga in Mailand, wozu noch die Versuche bei der Dresdener Thierarzneischule und meine eigenen zu rechnen sind. Die Versuche in Kopenhagen, Dorpat und Mailand wurden nur in geringer Zahl angestellt und sind deshalb weniger wichtig.

Alle diese Versuche über die Uebertragbarkeit der Tuberculose zerfallen in *Impfungen* und in eine überwiegende Zahl von *Fütterungen*.

Die *Impfungen mit tuberculösen Substanzen vom Rinde* wurden vorgenommen an einer grösseren Zahl von Kaninchen und einem Meerschweinchen und zwar meist mit positivem Resultate, während Versuche*), die Krankheit durch die Athemluft einer perlsüchtigen Kuh auf mehrere Kaninchen zu übertragen, ohne Erfolg blieben (Günther und Harms). Dagegen waren Impfungen auf andere Thiere (2 Pferde, 2 Rinder, 5 Ziegen und eine grössere Zahl von Hunden) nur bei 2 Rindern (Bagge) und 3 Ziegen (Gerlach, Bollinger) von positivem Resultate begleitet.

Stellen wir daneben die *Impfungen mit tuberculösen Massen vom Menschen*, welche an 2 Maulthieren, 3 Rindern, 2 Schafen, 5 Hunden, 3 Katzen und mehreren Kaninchen angestellt wurden, so sehen wir in der Mehrzahl der Fälle einen negativen Erfolg; gelungene Infectionen fanden statt bei 1 Kalb (Klebs), 1 Hunde (Bollinger) und 1 Kaninchen.

Die weit zahlreicheren *Fütterungsversuche* lassen sich in 4 Gruppen trennen, die wir der Reihe nach betrachten.

1) *Fütterungsversuche mit tuberculösen Substanzen vom Menschen.* Dieselben wurden angestellt an 2 Schweinen und 2 Kaninchen und waren immer negativ; nur bei einem Schweine fand sich bei der Section Schwellung der Darmfollikel und der meseraischen Drüsen mit theilweiser käsiger und kalkiger Entartung der letzteren.

2) *Fütterungsversuche mit perlsüchtigen Substanzen (frische Knoten, käsige Massen, Bronchialinhalt) vom Rinde.* Als Versuchsthiere dienten 5 Schafe, 2 Ziegen, 4 Schweine, 8 Hunde [illegible] neben einer

*) Es wurden zu diesem Zwecke 5 Kaninchen in einem Kistchen unmittelbar vor den Nasenöffnungen einer perlsüchtigen Kuh einige Zeit hindurch so untergebracht, dass sie die ausgeathmete Luft der Kuh einathmen mussten.

grösseren Zahl von nicht besonders aufgeführten Hunden und Katzen — ferner über 20 Kaninchen, 1 Meerschweinchen und 2 Tauben. Die Resultate waren bei Hunden und Katzen immer negativ, nur in einem Falle zweifelhaft, bei Schweinen, Ziegen und Schafen dagegen meistens positiv. Die wichtigsten Veränderungen bei letzteren bestehen in Darmgeschwüren, in Tuberculose der Gekrös- und Portaldrüsen, der Lungen, in einigen Fällen Schwellung und Verkäsung der oberen Halsdrüsen. Bei 3 Schafen, bei denen die Dauer des Versuchs nur 1—2 Monate betrug, fanden sich Veränderungen geringeren Grades, welche mehr dem Bilde der Tabes meseraica, der Scrophulose der Drüsen des Verdauungsschlauches (Schwellung, Vergrösserung und partielle Verkäsung der Gekrösdrüsen) entsprechen. — Bei Kaninchen erzeugte Fütterung mit rohen tuberculösen Substanzen vom Rinde theils positive, theils negative Resultate, in einem Falle (Dresdener Versuche No. 6) entstand nach Fütterung mit 5 Minuten lang gekochten tuberculösen Lymphdrüsen nach 115 Tagen eine allgemeine Tuberculose mit Geschwürsbildung im Dickdarm. Dagegen erzeugten gekochte Tuberkel bei 5 Kaninchen (Günther und Harms) keine Tuberculose.*) Ein mit gekochten Tuberkeln gefüttertes Schwein, welches nach 39 Tagen wahrscheinlich an einer intercurrenten Krankheit starb, zeigte nur Schwellung der Gekrösdrüsen bei der Section (Zürn). — Endlich inficirte hochgradig *tuberculöse Lunge des Schweines* an Kaninchen verfüttert sowohl roh wie gekocht mehrere Kaninchen (Günther und Harms). — Durch Fütterung mit Rindstuberkeln wurde ferner ein Meerschweinchen tuberculös inficirt, während bei 2 Tauben die Fütterungen erfolglos blieben. — Fütterung mit einfach käsigem Eiter an eine Ziege brachte keine Veränderung hervor (Bollinger).

3) *Fütterungen mit Fleisch perlsüchtiger Rinder und künstlich inficirter Thiere* betrafen 3 Schweine und 13 Kaninchen. Bei sämmtlichen 3 Schweinen war der Erfolg ein positiver. Namentlich sind bemerkenswerth 2 Dresdener Versuche, wobei die Schweine Fleisch von künstlich tuberculös inficirten Schafen erhielten und nach 5—6 Monaten eine ausgesprochene allgemeine Tuberculose zeigten: bei einem Schweine fanden sich Folliculargeschwüre im Blinddarm, Schwellung der meseraischen Drüsen mit kleinen käsigen Herden, miliare bis erbsengrosse Tuberkel der Lungen; bei dem zweiten Schweine wurde eine Schwellung der Gekrösdrüsen, Schwellung und Verkäsung der Bronchial- und Pharyngealdrüsen und Lungentuberkel erzeugt. Im dritten Falle (Günther und Harms) wird das Re-

*) Dieselben wurden allerdings schon nach 32—33 Tagen getödtet.

sultat einer Fütterung mit Fleisch von perlsüchtigen Rindern an ein Schwein als Leukämie, Scrophulose und Tuberculose bezeichnet. — Fütterungen mit rohem und gekochtem Fleische von perlsüchtigen Rindern an Kaninchen waren immer von negativem Erfolge, nur in einem Falle kam es zu einer Vergrösserung der Gekrösdrüsen. Dagegen erzeugte rohes Fleisch von einem tuberculösen Schwein durch Fütterung Tuberculose, in gekochtem Zustande nicht (Günther und Harms).

4) *Fütterungen mit Milch tuberculöser (perlsüchtiger) Kühe* wurden vorgenommen an 3 Schweinen, 3 Kälbern, 1 Schaflamm, 2 Ziegenlämmern, 2 Katzen und 14 Kaninchen. Die Milch wurde in allen Fällen ungekocht verabreicht, nur an 6 Kaninchen gekocht. Von den Versuchsthieren ging ein Kalb zufällig zu Grunde, bei 2 Kälbern und einem Schaf war der Erfolg ein positiver, bei den Ziegenlämmern ein negativer (einmal wenigstens zweifelhaft). Von den 3 Schweinen zeigte eines Tuberkel der Lunge, der Pleura, Schwellung und Verkäsung der Bronchial- und Gekrösdrüsen (Gerlach), bei 2 Schweinen waren die Veränderungen mehr analog denen der Scrophulose: Schwellung und Vergrösserung der Hinterleibsdrüsen oder Schwellung und käsig-eiterige Umwandlung der Drüsen besonders der Kehlgangsdrüsen (Zürn). Bei 2 Katzen war das Resultat ein negatives, bei 2 Kaninchen ein positives, dagegen bei 12 Kaninchen, von denen 6 mit gekochter Milch gefüttert wurden, war das Resultat ein negatives.

Im Anschlusse an die mitgetheilten Resultate habe ich noch zu erwähnen die neueren Resultate von Chauveau[8]) und die kürzlich in diesem Archive publicirten Ergebnisse neuer Versuche von Klebs.[9]) Die umfangreichen Versuche von Chauveau, deren Resultate er in Form eines Briefes an Villemin vorläufig mittheilt, wurden in verschiedener Richtung — als Impfungen, Fütterungen und Gefässinjectionen mit tuberculösen Massen — angestellt und zwar unter principiellem Ausschlusse von Kaninchen und Meerschweinchen an grösseren Thieren, bei welchen die Tuberculose auch spontan vorkommt: an Rindern, Kälbern, Pferden und anderen Einhufern. Fütterungsversuche hatten bei 11 Rindern ausnahmslos positiven Erfolg, indem allgemeine Affection des Lymphapparates, tuberculöse Entzündung der Athmungsschleimhaut, Granulationen und käsige Entzündung der Lunge auftraten. Gefässinjectionen — sowohl arterielle wie venöse — erzeugten namentlich bei Einhufern ächte Miliartuberculose. Impfungen ins Zellgewebe waren von positivem, Hautimpfungen dagegen von negativem Erfolge. Während

ein Minimum körperlicher Elemente zur Infection genügte, wirkte filtrirte Flüssigkeit immer negativ. Käsiger Eiter erzeugt nach Chauveau niemals Tuberculose, bei gewissen Thieren (Kaninchen) allerdings ähnliche Processe. Secundäre Impfungen mit solchen Producten auf andere Thiere ergaben sichere Merkmale für die Differentialdiagnose. Chauveau betrachtet nach dem Ergebniss seiner Versuche die Tuberculose als eine specifische, virulente Krankheit, deren Gift an corpusculäre Elemente gebunden ist. — Anders lauten die neuerdings von Klebs (l. c.) mitgetheilten Versuche. Er erhielt durch Fütterung mit filtrirter tuberculöser Milch, die von körperlichen Bestandtheilen befreit wurde, ebenfalls Tuberculose und zieht entgegen Chauveau, der allerdings nicht mit Milch, sondern mit anderen tuberculösen Substanzen fütterte, aus seinen Versuchen den Schluss, dass das Virus gelöst in der Milch vorhanden sei. Ferner kommt Klebs auf Grund seiner Versuche zu dem Resultate, dass die gewöhnliche Art des Kochens die Virulenz der Milch nicht zerstöre.

Gehen wir nun daran, alle diese Versuche vom *Standpunkt der experimentellen Pathologie* in verschiedener Richtung, namentlich in Betreff des Impf- und Fütterungsmaterials, in Betreff der künstlich erzeugten klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen sowie mit Rücksicht auf die Fehlerquellen zu prüfen, so begnüge ich mich, einige der Hauptpunkte, die hier in Betracht kommen, mit wenigen Worten anzudeuten.

Wir sehen durch *verschiedenartiges tuberculöses Impfmaterial* — ob dasselbe in frischem oder käsigem, in festem oder flüssigem Zustande dem fremden Organismus einverleibt wird — tuberculöse Infectionen zu Stande kommen, ebenso durch Fütterungen, deren Ergebnisse ausserdem dafür sprechen, dass der Darm wenigstens bei den Pflanzenfressern eine weit bessere Resorptionsfläche darstellt als die Haut und das Unterhautzellgewebe. Dass Fütterung mit roher Milch perlsüchtiger Kühe eine tuberculöse Infection erzeugen kann, dürfte kaum mehr zweifelhaft erscheinen und ebenso kann die Möglichkeit einer Infection durch das Fleisch solcher Thiere nicht in Abrede gestellt werden. Ob durch Kochen die Virulenz beider Nahrungsmittel — der Milch und des Fleisches zerstört wird, muss bei der geringen Zahl der vorliegenden Versuche vorläufig unentschieden bleiben. Jedenfalls mag die Art und Dauer des Kochens dabei von einiger Bedeutung sein. — Ob das Tuberkelgift in den specifisch erkrankten Theilen wie in der Milch an corpusculäre Elemente gebunden oder gelöst sich findet, wird ebenfalls Gegenstand

weiterer Untersuchungen bleiben. Nach Allem, was bisher auf dem Gebiete der Filtration und Isolirungsversuche geleistet wurde, scheinen die gebräuchlichen Methoden und selbst die Filtration durch Thonzellen noch nicht eine genügende Garantie zu bieten.

In Bezug auf Infectionsfähigkeit scheinen tuberculöse Substanzen vom Menschen und Rind sich ziemlich gleich zu stehen.

Dass die artificiell erzeugte Tuberculose ebenfalls virulente Eigenschaften besitzt, und dass einfach käsige Substanzen nicht im Stande sind bei grösseren Thieren eine artificielle Tuberculose sei es durch Impfung (Chauveau) oder durch Fütterung (Bollinger) zu erzeugen, sind so gewichtige Thatsachen, dass sie eine besondere Betonung verdienen. Endlich haben wir zu constatiren, dass die Pflanzenfresser und die Omnivoren (das Schwein) sowohl bei der Impfung als Fütterung eine eminent grössere Disposition zur infectiösen Tuberculose besitzen als die Fleischfresser (Hund und Katze).

Was den *klinischen Verlauf der Impf- und Fütterungstuberculose* betrifft, so genügt nach den vorliegenden Thatsachen eine Zeitdauer von $1^1/_2$—2 Monaten, um mittelgrosse Hausthiere (Ziegen) zu tödten. Häufig jedoch können viele Monate vergehen, bis das letale Ende eintritt. Die Dauer des Incubationsstadiums, welches sicher wie bei anderen Infectionskrankheiten vorhanden ist, war bis jetzt nicht festzustellen.

Die Erscheinungen im Leben bieten im Gegensatz zur fieberhaften infectiösen Miliartubersulose des Menschen mehr das Bild einer subacut und chronisch verlaufenden Krankheit, bei welcher die allgemeine Ernährungsstörung, die Kachexie in den Vordergrund tritt. In mehreren von mir thermometrisch verfolgten Fällen war wenigstens die Temperatursteigerung nur eine geringe. Eine allmälig fortschreitende Abmagerung und Schwäche, die Symptome der Anämie und Kachexie, bei der Fütterungstuberculose auffallende Diarrhöen gehörten in mehreren Fällen zu den wichtigsten Erscheinungen.

Pathologisch-anatomisch ist die Infectionstuberculose gekennzeichnet einmal durch die locale Infection, welche fortschreitend hauptsächlich auf dem Wege der Lymphbahnen den Körper vergiftet. Besonders bei der Fütterungstuberculose ist das Bild charakteristisch. Wir finden folliculäre und ausgebildete Geschwürsbildung im Darme, in einem Falle lenticuläre Geschwüre im Magen (Bollinger), regelmässig eine Hyperplasie der meseraischen und portalen Lymphdrüsen mit käsiger und kalkiger Entartung, manchmal mit deutlicher Entwickelung von miliaren Tuberkeln in denselben,

ferner manchmal Tuberculose der Leber und der Lungen mit entsprechender Hyperplasie und regressiver Metamorphose der Bronchialdrüsen. In manchen Fällen von Fütterungstuberculose bildet die Affection der Lymphdrüsen die am meisten in die Augen fallende Veränderung und wenn sich dazu noch eine analoge Veränderung der Halslymphdrüsen hinzugesellt, so haben wir ein Bild, welches seine grosse Aehnlichkeit mit gewissen Formen der menschlichen Scrophulose und der Tabes meseraica nicht verleugnen kann. Entsprechend der makroskopischen Aehnlichkeit sind die Fütterungs- und Impftuberkel der Hunde und mittelgrossen Hausthiere auch histologisch mit dem menschlichen Tuberkel identisch. Wir finden bei den jüngsten Knötchen denselben lymphoiden Bau, die Gefässlosigkeit der Wucherung, die rasch eintretende centrale Verfettung und Verkäsung.

Ehe ich nun dazu übergehe, die Bedeutung der gewonnenen Resultate für die Lehre von der Tuberculose überhaupt zu würdigen, möchte ich mit einigen Worten noch der *Fehlerquellen* derartiger Experimente gedenken, um von vornherein gewissen Einwendungen zu begegnen.

Gegenüber der grossen Zahl positiver Resultate können die negativen, abgesehen davon, dass bei vielen Versuchen die Dauer zu kurz bemessen war, kaum ins Gewicht fallen. Die Analogie mit anderen Erfahrungen auf dem Gebiet der experimentellen Pathologie — ich erinnere hier nur an die Uebertragungsversuche mit Bandwurmeiern oder Trichinen — lehrt, dass schon wenige positive Ergebnisse im Stande sind, gegenüber zahlreichen negativen eine Thatsache fest zu begründen. Mit der grossen Zahl der Versuche, bei dem verschiedenen Standpunkt der Experimentatoren ist gleichzeitig auch gegen Verwechselungen mit anderen pathologischen Producten, z. B. parasitären Knötchen, mit früher bestandenen krankhaften Veränderungen eine hinreichende Garantie geboten.

Ferner ist bei einer grossen Zahl der Versuche, die uns heute beschäftigen, einer weiteren Forderung Genüge geleistet, nämlich, dass solche Thiere zu Impfungen und Fütterungen verwendet werden, bei welchen die Tuberculose gleichzeitig spontan vorkommt, ein Punkt, den auch Chauveau mit vollem Rechte ausdrücklich betont. In dieser Richtung verdienen die Versuche an Schweinen, Schafen und Ziegen eine besondere Beachtung, weil bei ihnen, wenn auch selten, eine spontane ächte Miliartuberculose vorkommt. Ich kann daher auf Grund meiner Erfahrungen Gerlach nicht beistimmen, wenn er meint, dass die pathologisch-anatomischen Zustände, wie

man sie nach Milchfütterung findet, bei Schweinen kaum, bei Schafen und Ziegen gar nicht bekannt seien,*) und ebensowenig Villemin, welcher alle Knötchen bei Hammel und Ziege durch Parasiten erklären wollte. — In ähnlicher Weise sind Hunde und Katzen, bei denen ebenfalls, wenn auch selten, spontane Miliartuberculose beobachtet wird, geeignete Versuchsthiere und verdienen nur deshalb weniger Empfehlung, weil sie für künstliche Infectionen nur eine sehr geringe Disposition besitzen. — Was die Kaninchen und Meerschweinchen betrifft, so bin ich weit entfernt, den grossen passiven Leistungen dieser Thiere auf dem Gebiete der Infectionstuberculose nicht die gebührende Anerkennung zu zollen; soviel scheint jedoch festgestellt, dass dieselben nach vielfachen Erfahrungen, deren nähere Erörterung Sie mir gewiss erlassen, keine geeigneten Versuchsthiere sind, da sie durch alle möglichen Ursachen tuberkelähnliche Krankheiten bekommen können, während das Vorkommen einer spontanen der menschlichen Miliartuberculose ähnlichen Krankheit bei diesen Thieren bis jetzt noch nicht bewiesen ist.

Welche Anwendung gestatten nun unsere bisherigen Erfahrungen, wenn wir dieselben auf die *Lehre von der Tuberculose des Menschen* zu übertragen versuchen?

Die gelungenen Impfungen und Fütterungen mit tuberculösem Material bestätigen die Infectionsfähigkeit der Tuberculose mit solcher Beweiskraft, dass abgesehen von den neuerdings von Buhl[10]) beigebrachten Argumenten die Infections- und Resorptionstheorie dieses Forschers kaum mehr einem Zweifel unterstellt werden kann. — Wenn auch directe Uebertragungsversuche auf Menschen bis jetzt so gut wie ganz fehlen (vergl. die Angaben von Waldenburg), so bietet doch die menschliche Darmtuberculose, wie sie secundär bei Lungentuberculose auftritt, ein so gewichtiges Analogon mit den Resultaten der Fütterungsversuche und damit ein so schlagendes Beispiel für die Selbstinfection durch verschluckte Sputa, dass man mit grosser Wahrscheinlichkeit die Möglichkeit einer Infection durch Import des Giftes mit der Nahrung annehmen darf.

Eine weitere wichtige Folgerung, die auf Grund der experimentellen Resultate schon mehrfach urgirt wurde und wozu in neuerer Zeit noch die Ergebnisse histologischer Erfahrungen (Schüppel, Friedländer, Bizzozero) hinzukommen, bezieht sich auf *das Verhältniss zwischen Tuberculose und Scrophulose.* Durch eine

*) Eine klassische spontane Miliartuberculose der Schafslunge, die sich in keiner Richtung von der des Menschen unterschied, habe ich noch vor Kurzem zu beobachten Gelegenheit gehabt.

Reihe genau beobachteter Fütterungsversuche an Schweinen, Schafen und Ziegen ist bewiesen, dass die infectiöse Tuberculose unter dem Bilde der Scrophulose und der Tabes meseraica verlaufen kann. Auf diese Weise nähern wir uns einem schon vor Langem eingenommenen Standpunkt, der vorzugsweise der älteren Generation der Aerzte plausibel erscheinen wird, wobei nicht blos die innige Verwandtschaft, sondern geradezu die Identität der Scrophulose mit der Tuberculose in Frage kommt. — Verfolgen wir, gestützt auf unsere experimentellen Erfahrungen, diese Thatsachen bis zu ihren letzten Consequenzen, so ergiebt sich, dass gewisse Formen der Scrophulose nichts Anderes sind, als Erscheinungsformen der Tuberculose in ihrem Anfangsstadium, dass Vieles, was man bisher zur Scrophulose rechnete, nicht dazu gehört, dass das Gebiet der Tuberculose auf diese Weise ein weit grösseres ist, als man vielfach anzunehmen geneigt war. In dieser Richtung stelle ich mich vollkommen auf Seite Villemin's, welcher ganz in demselben Sinne experimentell zu beweisen versuchte, dass es eine specifisch tuberculöse und eine nicht tuberculöse Scrophulose gebe. Wenn auch die vor nahezu 100 Jahren von Kortum u. A. vorgenommenen Impfungen mit scrophulösen Substanzen erfolglos blieben, so bezweifle ich nicht im Geringsten, dass sowohl die experimentelle Methode wie die klinische Beobachtung sehr bald im Stande sein werden, diese Auffassung direct zu bestätigen. — Uebrigens nähern sich mehrere der neueren und neuesten Autoren auf diesem Gebiete dem oben vertretenen Standpunkte sehr; ich führe nur die Deductionen von Hueter[11], von Buhl (l. c.) und von Billroth[12]) an. Auf diese Weise würde das von Billroth angenommene ursächliche specifische und unbekannte Gift der Scrophulose zum Theil wenigstens als ein tuberculöses aufgefasst werden müssen.

Auf alle Fälle ist durch die experimentellen Erfahrungen der Gedanke nahegelegt, dass gewisse Formen der Scrophulose und der Miliartuberculose der Kinder, bei denen sich durchaus keine Ursache, namentlich der Mangel eines hereditären Momentes, nachweisen liess, auf die Nahrung resp. die Milch perlsüchtiger Kühe oder der Ammen zurückführen lassen, wie dies auch von Klebs (l. c.) neuerdings betont wurde.

Damit kommen wir auf eine weitere Frage, welche der Arzt an die experimentelle und vergleichende Pathologie stellen kann: *Sind Milch und Fleisch tuberculöser Rinder eine Gefahr für den Menschen? und wenn, wie gross ist sie zu taxiren?*

Bekanntlich waren die Publicationen von Chauveau, Klebs

und Gerlach sehr geeignet, in dieser Richtung gewisse Befürchtungen wachzurufen. Zweifellos scheint mir heutzutage, dass die Möglichkeit einer tuberculösen Infection des Menschen durch den Genuss derartigen Fleisches oder der Milch zugestanden werden muss, namentlich dürfte die Milch als Hauptnahrung vieler Kinder eine besondere Aufmerksamkeit beanspruchen.*) Von cardinaler Wichtigkeit ist in dieser Richtung unzweifelhaft die Frage nach der Grösse der Disposition des Menschen, die wir vorläufig als eine offene behandeln müssen. So lange wir die Hoffnung hegen dürfen, dass der omnivore Mensch in Betreff der Infectionsfähigkeit mit dem tuberculösen Gift der Rinder sich ähnlich verhalte wie die Fleischfresser, wäre die Gefahr für die menschliche Gesundheit keine sehr grosse. Wenn man die grosse Verbreitung der Tuberculose unter den Thieren des Rindergeschlechts erwägt, so kann man ohne Weiteres den Satz aufstellen, dass es wenigstens in den Ländern Mitteleuropa's wenige Menschen geben dürfte, die nicht schon Milch oder Fleisch perlsüchtiger Rinder genossen hätten. — Ob wir aus dieser Thatsache für die Beantwortung obiger Frage weitgehende Schlüsse ziehen dürfen, wollen wir einstweilen dahingestellt sein lassen. — Jedenfalls ist die Disposition des Menschen für die Aufnahme des tuberculösen Giftes, sei es vom Menschen, sei es vom Rinde, was die äussere Haut und selbst die verletzte Haut betrifft, eine sehr geringe, da bis jetzt positive Erfahrungen über Infectionen bei Sectionen oder Schlachtungen vollkommen mangeln. Ich möchte dies namentlich betonen, gegenüber den übertriebenen Befürchtungen, die in dieser Beziehung laut wurden. So hat z. B. Zürn (l. c.) vor Kurzem als Thatsache angenommen, dass sich Fleischer beim Schlachten perlsüchtiger Kühe, besonders beim Herausschneiden der Perlknoten, durch Verletzungen am Finger inficiren können.

In ähnlicher Weise hat man auch die Zahl der perlsüchtigen Rinder, wie mir scheint, übertrieben angegeben. So hat z. B. Gerlach mitgetheilt, dass in Hannover perlsüchtige Kühe in allen Stallungen zu finden seien, zuweilen sei mehr als die Hälfte erkrankt. In ähnlicher Weise schätzt Zürn die Zahl der perlsüchtigen Rinder in der Umgebung von Jena auf 16—20 %. Beruhigender klingen schon die Mittheilungen von Günther und Harms in

*) Die Tuberculose und Scrophulose der Schweine entsteht sicher zu einem grossen Theil durch Fütterung mit solcher Milch und mit den Abfällen, die bei der Schlachtung perlsüchtiger Rinder häufig als Schweinefutter Verwendung finden.

demselben Hannover, welche nur 1/3 % der Kühe für perlsüchtig erklären.

Nach den genauen und zuverlässigen Angaben von Adam[13]) in Augsburg, die sich auf die Ergebnisse einer umfangreichen Fleischbeschau stützen, leiden 1,3 % sämmtlicher erwachsener Schlachtthiere des Rindergeschlechtes an ausgesprochener Perlsucht, eine Zahl, die mit den Erfahrungen im Schlachthause zu *Zürich* übereinstimmen dürfte. Rechnen wir dazu noch die im Entwickelungsstadium befindlichen und leicht unbemerkt bleibenden Formen hinzu, so dürfte im ungünstigsten Falle ein Morbilitätsprocent von 2 bis 3 % herauskommen, eine Zahl, die allerdings noch hoch genug ist.

In welcher Beziehung die Wirkung des tuberculösen Giftes zur Menge der genossenen Milch, zum Grade der Mischung mit gesunder Milch steht, ob die aus der Milch gewonnenen Nahrungsmittel wie Butter und Käse, ferner die Molken ebenfalls im Stande sind, Träger des Giftes zu sein, durch welche Art des Kochens das Gift zerstört wird, ob in der Vaccineflüssigkeit ebenfalls das Virus enthalten sein kann, das Alles sind Fragen, deren Beantwortung bis jetzt noch nicht versucht wurde.

Eine Reihe anderer Punkte habe ich, wie Sie gesehen, in meiner heutigen Betrachtung kaum erwähnt, namentlich die Frage nach der Natur und Entwickelung des tuberculösen Giftes, nach der Specifität der Tuberculose, ferner nach der Stellung der Rindstuberculose zur Tuberculose des Menschen. Indem ich mir vorbehalte, diese Fragen bei einer anderen Gelegenheit zu discutiren, dürfen wir zum Schlusse mit Rücksicht auf die gewonnenen Resultate der Ueberzeugung Ausdruck geben, dass der betretene Weg zur Erforschung der Tuberculose der richtige sei und dass wir hoffen dürfen, die experimentelle Pathologie werde Hand in Hand mit der klinischen Beobachtung und pathologischen Anatomie in nicht allzu ferner Zeit dieses wichtige Gebiet der Medicin vollständig aufzuhellen im Stande sein.

Literatur:

1., Bollinger, O. Beiträge zur vergleichenden Pathologie II. Heft: Zur Pathologie des Milzbrandes. München 1872. S. 51. Fall XVI. Impfung 4.

2., Versuche über die Uebertragungsfähigkeit der Tuberculose. Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1870. S. 150; ibidem Bericht für das Jahr 1871. S. 144. (Dresdener Versuche.)

3., Bagge, Tidskrift for Veterinairer 1869 u. 1870. Ref. im Repertorium f. Thierheilkunde v. Hering. Bd. 31. S. 79 und Bd. 32. S. 335. 1870 und 1871.
4., Semmer, Oesterreich. Vierteljahrschrift f. wissensch. Veterinärkunde. Bd. 36. S. 174. 1871.
5., Günther und Harms, Magazin für die gesammte Thierheilkunde. B. 37. S. 150. 1871; und Jahresbericht der kgl. Thierarzneischule zu Hannover. 4. Bericht 1871. S. 79.
6., Zürn, F. A., Zoopathologische und zoophysiologische Untersuchungen. S. 1. Stuttgart 1872.
7., Biffi und Verga, Il medico veterinario 1871. Ref. im Repert. f. Thierheilkunde v. Hering. Bd. 33. S. 80.
8., Chauveau, Recueil de méd. vét. 1872. p. 337.
9., Klebs, Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 1. S. 163. 1873.
10., Buhl, Lungenentzündung, Tuberculose und Schwindsucht. 12 Briefe an einen Freund. 10. Brief S. 111. München 1872.
11., Hueter, Die Scrophulose etc. Sammlung klin. Vorträge von R. Volkmann. Nro. 49. 1872.
12., Billroth, Handbuch der allg. u. speciellen Chirurgie v. Pitha u. Billroth. I. 2. S. 307. 1870.
13., Adam, Wochenschrift f. Thierheilkunde u. Viehzucht. 17. Jahrg. S. 142. 1873.

XVIII.

Kleinere Mittheilungen.

Zur Kenntniss der desquamativen und käsigen Pneumonie.

Von

Prof. O. Bollinger

in Zürich.

Bei der hohen Bedeutung, welche der desquamativen Pneumonie nach den Forschungen Buhl's (Lungenentzündung, Tuberculose und Schwindsucht. München 1872.) für die Lehre von der Lungenphthise unzweifelhaft zukommt, mag es am Platze sein, aus dem Gebiet der vergleichenden Pathologie eine Beobachtung zu registriren, die für die Genese dieser bisher so sehr verkannten Entzündungsform von einigem Belange ist und die mir sehr geeignet erscheint, die Richtigkeit eines der wichtigsten Sätze Buhl's mit nahezu experimenteller Schärfe darzuthun.

Meines Wissens ist es bis jetzt noch Niemandem gelungen, experimentell bei Thieren eine käsige Pneumonie, ähnlich der des Menschen, zu erzeugen. Wenn daher gewisse genau gekannte und nachweisbare Factoren im Stande sind, diesen gefährlichen Process in seinen verschiedenen Entwickelungsstadien hervorzurufen, wenn auf diese Weise vor unseren Augen gleichsam ein Experiment spontan sich abspielt — im vorliegenden Falle durch eine Causa viva bedingt — so sind wir sicher berechtigt, das Resultat als ebenbürtig mit den experimentellen Ergebnissen aufzunehmen und zu verwerthen.

Bei mehreren Ziegen und einem Schafe, welche ich im Verlaufe des verflossenen Winters in meinem Versuchsstalle längere Zeit hindurch theilweise zum Zwecke von Fütterungsversuchen mit Rindstuberculose hielt, fanden sich bei der Section, abgesehen von den durch die Fütterung bedingten Veränderungen, eigenthümliche Processe in den Lungen, die sich nach dem Resultate der makro- und mikroskopischen Untersuchung als die verschiedenen Entwickelungsstufen ausgesprochener Desquamativ-Pneumonie erwiesen.

Sämmtliche Thiere kamen in einem mehr oder minder abgemagerten und blutarmen Zustande zur Section und es lassen sich die erwähnten Veränderungen der Lungen ungefähr so zusammenfassen:

Im ersten Stadium der Affection erschienen einzelne Partien beider Lungen auffallend hell, in mässigem Grade serös-gallertig infiltrirt, von vermindertem Luftgehalt und in ihrer Consistenz nur wenig von dem übrigen Lungengewebe verschieden. Beim Darüberstreifen mit dem Messer lässt sich aus dem saftig glänzenden Gewebe ein grauweisslicher, gallertiger und ziemlich zäher Saft ausstreifen. — In einem offenbar vorgeschrittenen Stadium präsentirte sich der Process in Form von unregelmässigen, verschieden grossen, derberen Heerden von trüb grauröthlicher oder blassgrauer Farbe, derber Consistenz und sehr geringem Luftgehalt. Diese stellenweise leicht marmorirten Heerde, welche niemals mehr als die Hälfte der Lunge einnehmen, prominiren über die Schnittfläche und gehen meist ohne scharfe Grenze in das umgebende Gewebe über. Manche der haselnuss- bis taubeneigrossen oder noch grösseren Heerde sind dann von grosser Trockenheit, vollständig luftleer, derb, graugelblich, manchmal auf grauröthlichem Grunde mit einer trübgelblichen punkt- und netzförmigen Zeichnung versehen, die auf käsiger Umwandlung beruht und den Veränderungen der käsigen Pneumonie des Menschen sehr ähnlich ist. — Die am weitesten vorgeschrittenen Heerde endlich sind von trübgelber Farbe, trockener Schnittfläche und entschieden käsiger Beschaffenheit. In einem Falle fand sich entsprechend dem vollkommen infiltrirten unteren Theil des rechten Vorderlappens eine umschriebene Adhäsivpleuritis.

Obschon für das blosse Auge die Aehnlichkeit dieses Processes mit der Desquamativ-Pneumonie des Menschen ohne Weiteres zu Tage lag, so ergab die mikroskopische Untersuchung der betreffenden Partien das wahrhaft classische Bild einer ächten Desquamativ-Pneumonie, wie sie beim Menschen nicht deutlicher ausgesprochen sein kann. Schon beim Zerzupfen frischer Präparate erhielt man einen grauen dickgallertigen Saft und mikroskopisch erwies sich als das Wesentliche des ganzen Processes eine so enorme Abschuppung der Alveolarendothelien, dass die Heerde jüngeren Datums, namentlich solche, die sich im Uebergang von der rothen und marmorirten Hepatisation zur graugelblichen befanden, nahezu das Bild eines Pflasterepithelkrebses*) boten, wobei Eiterkörperchen entweder vollkommen fehlten oder nur hie und da mit Mühe zu entdecken waren. An feinen Schnitten des gehärteten Organs ergab sich dasselbe Bild: Die Alveolen mit abgestossenen Endothelien vollgepfropft, daneben eine diffuse kleinzellige und endotheliale Wucherung in der Umgebung der kleinen Arterien und Bronchien. In den älteren Heerden findet sich entsprechend der helleren manchmal graumelirten Farbe und der grösseren Trockenheit eine mehr oder weniger vorgeschrittene fettige Entartung, staubförmige Trübung, verschrumpftes

*) Bei der Wichtigkeit dieser Beobachtung für die Lehre von der käsigen Pneumonie mag die Bemerkung nicht überflüssig erscheinen, dass die Demonstration frischer mikroskopischer Präparate im hiesigen Verein jüngerer Aerzte, sowie eine genauere Untersuchung, die von Prof. Wyss ebenfalls angestellt wurde, die Richtigkeit obigen Befundes vollkommen bestätigten.

Alveolarendothel, freigewordene Kerne, endlich in den ausgesprochen käsigen Partien die bekannten Veränderungen der Nekrose mit Ablagerung spärlicher Kalksalze. Noch überraschender war die Gegenwart einer überaus reichlichen Zahl von Eiern und Embryonen von Strongylus*), letztere durch ihre munteren Bewegungen dem Gesichtsfelde frischer Zupfpräparate eine grosse Lebendigkeit verleihend. Bei mässiger Vergrösserung (Hartnack Syst. 7. Oc. 2) fanden sich im Bereich eines Gesichtsfeldes nicht selten 70—100 Embryonen neben zahlreichen Eiern in deutlicher Furchung.

Was das Verhalten der Bronchien betrifft, so fand sich in denselben ein glasig-zäher, weissgrauer und leicht schaumiger Inhalt, welcher mikroskopisch aus Schleimkörperchen, grossen Mengen von desquamirten Alveolarendothel, spärliche Eiterkörperchen und zahlreichen meistens etwas grösseren Embryonen von Strongylus zusammengesetzt ist. In den infiltrirten und hepatisirten Lungenabschnitten liegen die jugendlichen Nematoden und ihre Eier in den Alveolen, erstere zum Theil im Lungengerüste, während feinere und feinste Bronchialverzweigungen dieser Stellen grössere und weiter entwickelte Exemplare enthalten. Häufig war ein Alveolus gerade von einem Wurme ausgefüllt oder derselbe hatte die Bläschenwandungen durchbohrt und mehrere Alveolen in Beschlag genommen.

Ich will hier sogleich bemerken, dass der ganze Befund in keiner Beziehung zu allerlei in Folge der Fütterung mit tuberculösen Substanzen erzeugten Veränderungen stand, die ich im vorhergehenden Aufsatze näher beschrieben habe. Diese verminöse Pneumonie kam übrigens ganz in derselben Weise bei einem Schafe zur Beobachtung, welches nicht artificiell mit Tuberculose inficirt war.

Wir sehen also in Folge einer mechanischen Reizung durch Wurmbrut wahrhafte Schulfälle von desquamativer Pneumonie mit Ausgang in Verkäsung und Nekrose, die sich, abgesehen von der Gegenwart der Wurmbrut, sowohl für das blosse Auge wie auch histologisch kaum von dem Befunde einer käsigen Pneumonie des Menschen unterscheidet und mit der von Buhl (l. c. 7. Brief) beschriebenen Form der nekrosirenden desquamativen Pneumonie vollkommen übereinstimmt.

Vom ätiologischen Standpunkte würden die beschriebenen Veränderungen Analoga der Staubinhalationskrankheiten der menschlichen Lunge darstellen, wobei staubförmig der Luft beigemengte Substanzen für sich allein durch fortwährende mechanische Reizung eine tiefere parenchymatöse (desquamative) Lungenentzündung mit Ausgang in Nekrose erzeugen, nur mit dem Unterschiede, dass in unseren Fällen die fremden Eindringlinge thierische und überaus bewegungslustige Organismen sind.

Bei der Betrachtung derartig mechanisch oder chemisch wirkenden äusseren oder Gelegenheitsursachen der Lungenphthise, welche als Fremdkörper in die Lungenalveolen gelangen, legt Buhl (l. c. 12. Brief) mit Rücksicht auf die Aetiologie der Phthise das Hauptgewicht darauf, ob dieselben eine das Parenchym der Lunge, das Lungengerüst selbst

*) Die Beschaffenheit der Eier, ihre deutliche Furchung entsprach denjenigen des Strongylus rufescens. (Leuckart, Die menschlichen Parasiten. II. S. 106.)

treffende Reizung ausüben und nicht blos eine superficielle katarrhalische Reizung der Bronchiolen hervorrufen. Bei der consecutiven käsigen Pneumonie ist nach Buhl der Nachweis der Ursachen der so entstandenen Verkäsung der Alveolar- und Bronchialwandung, des Lungengerüstes von Wichtigkeit und nicht die Ursache der Verkäsung des Bronchial- und Alveolarinhaltes. In unseren Fällen ist als Ursache der Verkäsung ausser der Anhäufung von Wurmbrut die perivasculare und peribronchitische kleinzellige Wucherung verbunden mit Vermehrung der Lymphgefässendothelien in Folge der parenchymatösen Reizung so klar als möglich. Und wenn man weiter gehen will, so bildet die beschriebene zellige Wucherung ein Analogon des von Buhl nachgewiesenen diffusen Tuberkellymphoms, welches für die Geschichte der käsigen Pneumonie des Menschen von fundamentaler Wichtigkeit ist.

Im Uebrigen sind die pneumonalen Wurmaffectionen der Hausthiere noch dadurch lehrreich, dass sie zeigen, wie dieselbe Ursache je nach dem Grad und dem Ort ihrer Einwirkung in demselben Organe verschiedene Processe erzeugen kann. Erwachsene Strongyli in den Bronchien erzeugen eine katarrhalische Bronchitis, die auch einmal, aber selten, zur Capillarbronchitis und katarrhalischen Pneumonie*) führen kann, während durch die jüngeren und jüngsten Entwickelungsstufen derselben Wurmbrut eine ächte parenchymatöse Pneumonie mit Ausgang in Verkäsung und Nekrose, eine wahre Lungenphthise entsteht.

Ueber die Erscheinungen im Leben ist zu erwähnen, dass dieselben unter dem Bilde der Kachexie verliefen; wegen der mehrfach begleitenden Fütterungstuberculose war jedoch das Krankheitsbild nur in einem Falle vollkommen rein und in letzterem wegen der geringen Ausbreitung der Lungenaffection wenig prägnant. Nach den Beschreibungen der Autoren zeigen die mit Lungenwürmern behafteten Thiere hauptsächlich Athmungsbeschwerden, keuchenden Husten und in der Regel tritt nach monatelanger Dauer der Tod in Folge von Abzehrung und Entkräftung ein. Man nennt die Krankheit deshalb schon lange und mit gutem Grunde Phthisis verminalis, und so sehen wir, dass die verminöse Desquamativ-Pneumonie auch klinisch mit der Lungenphthise des Menschen übereinstimmt.

Da bei den Thieren mit derartigen Wurmaffectionen ein constitutionelles oder hereditäres Moment als Boden solcher käsigen Pneumonie nicht angenommen werden darf, so wird wenigstens die Möglichkeit nicht auszuschliessen sein, dass auch beim Menschen ohne ein constitutionelles Irritament eine wahre Phthisis sich entwickeln kann, wie z. B. bei den angeführten Staubinhalationskrankheiten der Arbeiter.

Endlich ist hervorzuheben, dass neben der verminösen Desquamativ-Pneumonie mit Ausgang in Verkäsung in mehreren Fällen eine infectiöse vom Darme her ihren Ausgangspunkt nehmende Tuberculose bestand. Die betreffenden Thiere litten nämlich an einer durch Fütterung tuberculöser Massen vom Rinde erzeugten Tuberculose des Verdauungskanals

---

*) Solche Pneumonien habe ich z. B. in der Lunge des Feldhasen durch Brut des Strongylus commutatus beobachtet, ferner beim Kalb durch Strongylus micrurus.

(Darmgeschwüre), der Gekrösdrüsen — in einem Falle an Miliartuberculose der Lunge. In letzterem Organe waren beide Processe anatomisch und histologisch ohne Schwierigkeit auseinanderzuhalten, da die Miliartuberkel, abgesehen von der charakteristischen Structur, niemals Wurmbrut einschlossen und ausserdem in einem Falle gleichzeitig mit der Tuberculose des Hinterleibs auch die Miliartuberkel der Lunge fehlten. Die von Buhl (l. c.) urgirte Unterscheidung zwischen der secundären infectiösen Miliartuberculose und der primären tuberculösen Entzündung (käsige Pneumonie z. B.) findet demnach in der Coincidenz der käsigen Wurmpneumonie mit infectiöser Tuberculose bei demselben Thiere ebenfalls eine entsprechende Parallele.

Als Hauptresultat der mitgetheilten Beobachtung ist jedoch die Bestätigung des Buhl'schen Satzes zu betonen, dass die käsige Pneumonie sich einzig und allein aus der nekrosirenden Desquamativ-Pneumonie und letztere aus einer parenchymatösen Reizung des Lungengewebes entwickelt. Endlich liegt in dem Nachweise, dass die wurmige Phthise der Schafe und Ziegen klinisch, anatomisch und histologisch der menschlichen Phthise vollkommen analog ist, eine neue Bestätigung derjenigen Lehre (Leuckart), wonach die Parasitenkrankheiten in der Regel derart sind, dass sie ebensogut auch durch anderweitige Momente bedingt sein können.

XIX.

Auszüge und Besprechungen.

1.

Dr. Rossbach. Ueber die Einwirkung der Alkaloide auf die organischen Substrate des Thierkörpers. Verhandl. der phys.-med. Gesellschaft in Würzburg. N. F. 3. Bd.

Verfasser untersucht zunächst die Einwirkung der Alkaloide auf die Eiweissstoffe und wählt dazu Lösungen von Hühnereiweiss, Blutserum und Muskelflüssigkeit einerseits, salzsaures Chinin und Morphin, essigsaures Veratrin, Strychnin und Atropin andererseits. Er stellt seine Versuche in der Weise an, dass er gleiche Quantitäten derselben Eiweisslösung, von denen die eine das Alkaloidsalz enthält, erwärmt und die Temperatur beobachtet, bei denen eine Trübung oder Flockenbildung in den beiden Portionen eintritt.

Er findet, dass die alkaloidhaltigen Eiweisslösungen beim Erwärmen in bedeutend tieferen Temperaturen getrübt werden, als die alkaloidfreien, und dass bei der angewendeten Verdünnung die Flockenbildung nur in der alkaloidhaltigen Probe eintritt, nicht aber in der anderen.

Die Lösnngen dieser Niederschläge in verdünnter, heisser Salzsäure gaben mit phosphormolybdäusaurem Natron, Hg J (?) oder Jod-Jodkaliumlösung Niederschläge, während in gleicher Weise hergestellte Lösungen von reinem coagulirtem Albunim unverändert blieben.

Wenn man auch auf Grund dieser Versuche mit dem Verfasser annimmt, „dass alle Eiweisslösungen sich gegen diese Gifte ähnlich verhalten, dass also das gelöste Eiweiss beim Zusammenkommen mit einem Alkaloid in der Wärme in eine gerinnbarere und weniger lösliche Modification übergeführt wird, indem sich beide Substanzen chemisch miteinander verbinden", so ergiebt sich doch ohne Weiteres, dass das Zustandekommen derartiger Verbindungen nicht mit der Giftigkeit, sondern mit der basischen Natur dieser Stoffe im Zusammenhang steht. Beim Erwärmen der alkalischen Hühnereiweisslösung muss sich, falls es darin nicht schon vorgebildet war, Alkalialbuminat bilden, welches sich mit dem Alkaloidsalz in ein Alkaloidalbuminat und das entsprechende Alkalisalz umsetzt. Alle organischen Basen, ob giftig oder nicht,

werden sich wahrscheinlich in derselben Weise verhalten, und der Unterschied, wie bei den einzelnen unorganischen, wird nur darin bestehen, dass die einen in heissem Wasser lösliche, die anderen unlösliche Verbindungen bilden.

So interessant es nun auch in mancher Beziehung sein mag, die Alkaloidalbuminate einem genaueren Studium zu unterziehen, so wenig lässt sich von demselben für die Erklärung der sog. physiologischen Wirkungen dieser Stoffe erwarten, da die basische Natur derselben für das Zustandekommen dieser Wirkungen jedenfalls gleichgültig ist, denn nicht nur basische, sondern auch in dieser Beziehung indifferente organische Stoffe bringen ähnliche Wirkungen hervor.

Wenn man bedenkt, dass oft schon wenige Milligr. eines solchen Giftes, die sich ausserdem im ganzen Thierkörper vertheilen, genügen, um die Function gewisser Organe, namentlich des Nervensystems, in der tiefgreifendsten Weise zu verändern, so lässt sich annehmen, dass solchen Functionsstörumgen äusserst subtile, materielle Veränderungen zu Grunde liegen, die zu ergründen wir vorläufig wenig Hoffnung haben.

Geringe Abweichungen von der normalen Temperatur genügen, um die eiweissartigen Körperbestandtheile soweit zu verändern, dass sie überhaupt nicht mehr im Stande sind, irgend eine der ihnen eigenthümlichen Lebensfunctionen zu vollführen. Es ist uns aber bisher noch nicht gelungen, den Unterschied zwischen diesem lebenden und todten Eiweiss festzustellen. In unseren Reagensgläsern haben wir es stets nur mit dem letzteren zu thun, dem gerade die Eigenschaften abgehen, welche bei der Einwirkung dieser Gifte in Frage kommen und von deren Veränderungen jene Functionsstörungen abhängig sind, die man als Giftwirkungen zu bezeichnen pflegt.

Anders verhält sich die Sache bei dem Hämoglobin, von dem wir wissen, dass es noch längere Zeit nach seiner Entfernung aus dem lebenden Organismus im Wesentlichen dieselben Eigenschaften beibehält, denen es seine Bedeutung im Organismus verdankt. Es nimmt hier wie dort Sauerstoff auf und giebt ihn an leicht oxydirbare Substanzen wieder ab. Darum sind Versuche, welche darauf ausgehen, die Veränderungen festzustellen, die jene Eigenschaften des Hämoglobins unter dem Einfluss gewisser Stoffe erleiden, nicht allein gerechtfertigt, sondern auch im hohen Grade wichtig und interessant.

In dieser Beziehung verdient der zweite Theil der Arbeit des Verfassers, welcher die Einwirkung der Alkaloide auf das Hämoglobin zum Gegenstand hat, von vorn herein eine besondere Aufmerksamkeit, namentlich da es sich unter Anderem um einen Stoff wie das Chinin handelt, dem man stets eine besondere Beziehung zum Stoffwechsel zugeschrieben hat.

Verfasser findet zunächst, dass die Alkaloide die katalytische Wirkung, welche das Hämoglobin auf das Wasserstoffsuperoxyd ausübt, nicht stören, indem die Gasentwickelung in der mit Wasserstoffsuperoxyd versetzten alkaloidhaltigen Blutflüssigkeit mindestens so stark ist, wie in der alkaloidfreien. Hieraus schliesst er, „dass die Alkaloide die Ozonbildung im Blute, resp. die ozonbildende Kraft des Hämoglobins“ nicht schwächen, — eine Schlussfolgerung, der man nicht zustimmen kann,

da die katalytische Wirksamkeit des Hämoglobins mit der „Ozonbildung“ im Blute nichts zu thun hat, gleichgültig, was man unter letzterer zu verstehen geneigt ist. — Gestützt auf Versuche, nach denen aus alkaloidhaltigem Blute beim Erwärmen durch „Sauerstoffzehrung“ die beiden Sauerstoffstreifen des Hämoglobins erst in höherer Temperatur verschwinden, als aus reinem Blute, sowie mit Bezugnahme auf die Angaben von Math. Müller, dass beim Aufbewahren von sauerstoffhaltigem Blut die Gegenwart kleiner Chininmengen im letzteren eine nachweisbare Verzögerung der Sauerstoffzehrung hervorbringt, schliesst Verfasser, dass die Alkaloide das „Ozon“ fester an das Hämoglobin binden. Auch mit dieser Schlussfolgerung können wir uns nicht einverstanden erklären, da in letzterem Falle die Ursache der verzögerten Sauerstoffzehrung darin liegt, dass das Chinin die Fäulniss der Blutbestandtheile hemmt, bei der erst die oxydablen Substanzen gebildet werden, die das Hämoglobin reduciren. Wenn man dem frischen Blute leicht oxydirbare Stoffe, z. B. eine neutrale Lösung von weinsaurem Zinnoxydul-Natrium oder -Kalium zusetzt, so tritt, wie Bonwetsch nachgewiesen hat (Ueber d. Einfluss versch. Stoffe auf d. Umsetzung des Sauerstoffs im Blute. Diss. Dorpat 1869) bei Zusatz von Chinin eine beschleunigte Abgabe von Sauerstoff seitens des Hämoglobins ein, während, wie ebenfalls Bonwetsch beobachtete, dass Chinin die Bildung reducirender Substanzen im Blute hemmt und daher in solchen Fällen die Sauerstoffzehrung verzögert.

Zum Schluss untersucht Verfasser, „wie sich das mit Alkaloiden behandelte Eiweiss zum Ozon der Blutkörperchen verhält,“ wobei er davon ausgeht, dass die Eiweisskörper im Organismus direct durch den Blutsauerstoff („Ozon der Blutkörperchen“) oxydirt werden. Da wir diese Grundlage seiner Versuche nicht können gelten lassen, weil die Eiweissstoffe zu den am schwersten verbrennbaren Bestandtheilen des Thierkörpers gehören und daher eine Oxydation derselben durch den Blutsauerstoff nur nach vorhergehendem oder wenigstens gleichzeitigem Zerfall derselben — wie er im Organismus unter dem Einfluss der dort herrschenden Temperatur oder anderer Ursachen, z. B. Fermente, stattfinden muss — möglich erscheint, so können wir uns bei diesem Theil der Arbeit auf das eben Gesagte beschränken. S.

2.

Dr. H. Köhler. Die locale Anästhesirung durch Saponin Halle 1873. Pfeffer.

Die vorliegende Schrift enthält Untersuchungen über die Wirkungen des Saponins auf die verschiedensten musculösen und nervösen Organe des Thierkörpers, wobei die auf dem Titel bezeichnete Wirkung sich in keiner Weise vor den übrigen Einwirkungen des Giftes auf zahlreiche Organe und mannigfache Functionen derselben auszeichnet.

Sämmtliche untersuchte Organe und Organtheile, mit denen das Glykosid direct oder durch Vermittelung des Kreislaufs in Berührung

kommt, werden in mehr oder weniger energischer Weise und zwar, wie es scheint, von vorne herein, d. h. ohne vorhergehende Steigerung der Erregbarkeit, die beim Veratrin Regel ist, gelähmt, wobei die Intensität der Wirkung einerseits von der Natur der betroffenen Organe, andererseits von der Application des Giftes abhängt. Verfasser nimmt zwar eine primäre Reizung einzelner Gebiete z. B. des Gefässnervencentrums im Gehirn an, indem er sich darauf stützt, dass nach der Injection des Saponins durch die Carotis in das Gehirn, sofort erhebliche Steigerung des Blutdrucks eintritt. Doch wenn die letztere auch in der That von einer Erregung des vasomotorischen Centrums abhängig sein sollte, so braucht diese Erregung nicht ohne Weiteres dem Saponin als solchem zugeschrieben zu werden, da sie ebensogut von dem fremden Körper (der Lösung) verursacht sein kann. Ob der mehrfach beobachtete Tetanus von einer directen Wirkung des Saponins bedingt wird, oder Folge anderweitiger Veränderungen ist, wie Letzteres bei der Entzündung der Darmschleimhaut nach localer Application angenommen werden muss, lässt sich auf Grund der Versuche des Verfassers vorläufig nicht mit Sicherheit entscheiden. Verfasser hat fast sämmtliche wichtigeren Organe und Organgebiete bei seinen Untersuchungen berücksichtigt, so namentlich die quergestreiften Muskeln des Skeletts und des Herzens, die glatten der Gefässe und des Darms, ferner die verschiedenen Abschnitte des Nervensystems, wie die peripheren motorischen und sensibeln Nerven, das Gehirn und Rückenmark und endlich als Repräsentanten der Schleimhäute die Schleimhaut des Mastdarms. Da alle diese Organe seitens des Saponins eine starke Einwirkung erfahren, so sind die Vergiftungserscheinungen, abgesehen von der Thierspecies, wesentlich bedingt von der Art der Application des Giftes, indem die Applicationsstelle und die dieser zunächst liegenden Organe, die mit dem Gift zuerst in Berührung kommen, vorzugsweise verändert werden. So entsteht in den einzelnen Fällen eine Mannigfaltigkeit von unmittelbaren und mittelbaren Vergiftungserscheinungen, die sich schwer einheitlich zusammenfassen lassen. Hier, wie in vielen anderen Fällen, kann aus den Vergiftungserscheinungen nicht ohne Weiteres auf die Wirkung geschlossen werden.

Durch den Nachweis, dass das Saponin auf alle möglichen Theile des Organismus einwirkt, hat dieser Stoff ein besonderes Interesse gewonnen. kann diese ausgebreitete Wirkung nur noch durch eine besondere Beziehung dieses Glykosids zu den die Organe zusammensetzenden Eiweissstoffen im Allgemeinen erklärt werden, während z. B. das Strychnin deutlich ausgesprochene Beziehungen nur zu bestimmten Bestandtheilen des Centralnervensystems besitzt. Das Saponin scheint die Eiweisskörper des lebenden Organismus ähnlich wie ein stärker wirkendes chemisches Agens zu verändern, obgleich es sich sonst chemisch sehr indifferent verhält. Es muss die Aufgabe künftiger Untersuchungen sein, solche Beziehungen des Saponins zu den Eiweisskörpern festzustellen und die Eigenschaften des ersteren aufzusuchen, von welchen die letzteren abhängig sind. S.

XX.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Dorpat.

I.

Ueber die physiologischen Wirkungen des Pseudaconitin (Nepalin)

nach Untersuchungen des Dr. med. C. Ewers

mitgetheilt durch

Prof. Dr. R. Boehm.

Eine genauere Erforschung der physiologischen Wirkungen des Bikhknollen-Alkaloides erschien aus mehreren Gründen wünschenswerth. Abgesehen von dem an und für sich schon ausreichenden allgemein wissenschaftlichen Interesse musste eine solche Untersuchung auch praktisch verwerthbare Früchte tragen. Denn bekanntlich wird die aus den Wurzeln von Aconitum ferox erhaltene Base namentlich in England mannigfach als Arzneimittel gebraucht. Zudem gestatten uns die Kenntnisse, die wir nunmehr über die Wirkungen des wirksamen Alkaloides aus Aconitum napellus besitzen, eine präcise Vergleichung beider Alkaloide in physiologischer Hinsicht, die um so mehr erwünscht ist, seitdem man erfahren hat, wie wenig sie sich chemisch von einander unterscheiden. Die chemische Seite der Frage wurde vor der Hand ganz unberücksichtigt gelassen, weshalb ich auch hier Umgang nehme, darauf näher einzugehen.

Herr Prof. Dragendorff hatte die Güte, aus einer grösseren Menge schöner Bikhknollen das Alkaloid in der nöthigen Menge für unsere Untersuchungen darzustellen. Es stehen von seiner Seite detaillirtere Angaben über die chemischen Eigenschaften dieser Base in Aussicht.

Herr Dr. med. C. Ewers, in Gemeinschaft mit welchem ich die physiologische Untersuchung des Pseudaconitins*) im verflossenen Winter angestellt habe, hat die Resultate derselben bereits in seiner Dissertation**) publicirt, auf welche ich hier namentlich mit Beziehung auf die detaillirten Versuchsprotocolle und die einleitenden historischen Notizen verweise.

Ich werde mich hier auf eine gedrängte Darlegung unserer Ergebnisse beschränken, wobei ich die Wirkungen des deutschen Aconitins als bekannt voraussetzen darf.

Im allgemeinen Wirkungscharakter stimmt das Pseudaconitin mit dem deutschen Aconitin überein und es wird sich wenig gegen die Behauptung einwenden lassen, dass die vorhandenen Differenzen wesentlich quantitative sind und die Intensität der Wirkung betreffen. Die einzige offenbar qualitative Differenz, die unsere Untersuchungen constatirten, bezieht sich auf die locale Wirkung des Pseudaconitins auf die Schleimhäute und die äussere Haut. Wir haben in dieser Richtung am Pseudaconitin Wirkungen wahrgenommen, die mehreren Sorten deutschen Aconitins vollständig mangelten. Freilich haben Schroff***) u. A. auch diese locale Wirkung auf die sensibeln Nervenenden dem deutschen Aconitin zugeschrieben, und wir können demnach nicht ganz sicher entscheiden, ob nicht auch in diesem Punkte Pseudaconitin und Aconitin analoge Wirkungen äussern können.

Einige interessante Seiten der Aconitinwirkung, namentlich die Wirkung auf die Respiration, die auch beim deutschen Aconitin noch nicht näher verfolgt sind, haben wir bei dieser Gelegenheit eingehender untersucht. Insofern bilden diese Blätter auch eine Ergänzung der Kenntniss der Aconitinwirkung überhaupt.

Im äusseren Wirkungsbild des Pseudaconitins bei Versuchen an Katzen und Kaninchen springt nichts so sehr in die Augen als die in wenigen Minuten nach der Vergiftung sich einstellenden Athmungsbeschwerden der Thiere, wenn man das Gift in hinreichender Menge in eine Vene oder in das subcutane Zellgewebe injicirt hat. Bei diesem Vergiftungsmodus erliegen die Versuchsobjecte in 2 bis 40 Minuten dem Erstickungstode und die hierzu erforderliche Giftdose beträgt nur 0,5 Milligramm (= $^1/_{120}$ Gran). Von deutschem Aconitin sind zur Erzielung dieser Wirkung wenigstens 10 Milligramm,

*) Wir bedienen uns in der Folge ausschliesslich der Bezeichnung „Pseudaconitin“ für das aus Aconitum ferox dargestellte Alkaloid.

**) Ueber die physiologischen Wirkungen des aus Aconitum ferox dargestellten Aconitin. Dorpat 1873.

***) Prager Vierteljahrsschrift. XLII. 1854.

also das 20fache Quantum erforderlich. Neben der Dyspnöe sind Salivation und Muskelschwäche bis zur Paralyse nie fehlende Intoxicationserscheinungen. Bei der Application des Giftes per os (natürlich bedarf es hierzu grosser Mengen) oder oesophagum, treten zunächst die localen Wirkungen des Giftes auf die Schleimhäute in den Vordergrund: sie bestehen in Schmerzensäusserungen, Lecken und Kauen und Erbrechen. Wird letzteres durch Oesophagusligatur verhindert, so erfolgt der Tod unter den gleichen dyspnoischen Erscheinungen wie bei Injection ins Blut oder in die Gewebe, wenn auch in viel längerer Zeit (1—8 Stunden). Niemals sahen wir gastroenteritische Erscheinungen im Gefolge der Pseudaconitinvergiftung weder unter den Symptomen während des Lebens, noch bei den Leichenöffnungen.

Bei einer genaueren Schilderung der Wirkung des Pseudaconitins auf Frösche müsste man alles das beinahe wörtlich wiederholen, was ich*) und Wartmann über die Wirkung des deutschen Aconitins mitgetheilt haben. In den seitlichen Bauchmuskeln beginnende und von da auf alle anderen willkürlichen Muskeln sich ausbreitende fibrilläre Zuckungen, allgemeine Paralyse und Erlöschen der Reflexe sind hierbei die constanten und wesentlichen Erscheinungen.

Doch ist auch hier die höhere Wirksamkeit des Pseudaconitins unverkennbar. Haben wir für das deutsche Aconitin 0,5 Milligramm als die Minimaldose festgestellt, nach welcher die Lähmung des Thieres im Zeitraum einer Stunde erfolgt, so beträgt diese für das Pseudaconitin 0,03 Milligramm. Das Verhältniss der Wirkungsintensität beider Gifte in Zahlen ausgedrückt ist demnach für diesen Punkt 17 : 1; also annähernd das nämliche wie bei Säugethieren.

Die Erregbarkeit der motorischen Nerven und der Muskelsubstanz fanden wir durch das deutsche Aconitin im Gegensatz zu Ascharumow**) und Weyland***) nicht verändert. Auch beim Pseudaconitin sind Nerven und Muskeln noch lange für schwache Reize empfindlich, nachdem schon allgemeine Paralyse eingetreten ist. Doch tritt hier bald ein Zeitpunkt ein, wo es nicht mehr gelingt, durch Nervenreizung Muskelzuckungen auszulösen. Vergiftet man mit grösseren Dosen (ca. 2,5 Milligramm z. B.), so findet man die Erregbarkeit der Nerven nach 28—30 Minuten erloschen. Kleinere

*) Untersuchungen über die physiolog. Wirkungen des deutschen Aconitins. Verhandlg. der phys. med. Gesellsch. zu Würzburg. 1872.

**) Arch. f. Anat. u. Physiologie. 1866.

***) Eckhard's Beiträge zur Anatomie und Physiologie. Bd. V.

Giftmengen (0,05—1,0 Milligramm) führen das gleiche Resultat in 40 Minuten bis 5 Stunden herbei. Gerade wegen des Gegensatzes, der sich hierin im Vergleich mit der Wirkung des deutschen Aconitins ausspricht, wurde diesem Punkte eine besondere Aufmerksamkeit zugewandt. Es liess sich zunächst leicht constatiren, dass der Verlust der Erregbarkeit in der That eine Wirkung des Pseudaconitins und keine zufällige Erscheinung war. Denn der Nervus ischiadicus eines Frosches, dessen entsprechende Arteria femoralis vor der Vergiftung unterbunden wird, behält seine Irritabilität so lange wie ein normaler durchschnittener Nerv. Es fragte sich daher nur, ob man an diesem Verhalten des mit Pseudaconitin vergifteten Nervmuskelpräparates wirklich etwas von dem Wesen der Wirkung des deutschen Aconitin Abweichendes erblicken darf. Meine Versuche mit deutschem Aconitin hatte ich an gesunden Exemplaren von Rana esculenta angestellt. Hier in Dorpat ist diese Art nicht zu haben. Wir mussten uns daher mit allerdings recht kräftigen Repräsentanten der Rana temporaria begnügen. Dieser Umstand aber legte es nahe, das Verhalten dieser Thiere auch gegen deutsches Aconitin zu prüfen, und diese Vorsichtsmassregel rechtfertigte sich. Denn es stellte sich alsbald heraus, dass das deutsche Aconitin — und zwar das gleiche Präparat, das ich zu meinen Untersuchungen mit Wartmann in Würzburg benutzte — bei den Dorpater Fröschen ebenso die Nervenirritabilität aufhebt wie das Pseudaconitin. Was folgt nun aus diesen widerspruchsvollen Resultaten? Vor Allem, so glaube ich, eine neue Mahnung, mit der Verallgemeinerung von Versuchsergebnissen vorsichtig zu sein. Unsere Versuche mit dem deutschen Aconitin hatten wir hauptsächlich wegen unserer von Ascharumow*) und Weyland**) abweichenden Resultate in solcher Anzahl und unter so mannigfach variirten Bedingungen angestellt, dass wir das damalige Ergebniss auch heute noch aufrecht halten müssen. Ebenso sicher haben wir uns aber von dem entgegengesetzten Verhalten der hiesigen Frösche überzeugt. Es bleibt also nichts Anderes übrig, als anzunehmen, dass die beiden angewandten Froscharten sich in dieser Beziehung verschieden verhalten, dass aber deutsches Aconitin und Pseudaconitin auch in dieser Richtung keine Wirkungsdifferenzen zeigen. Wahrscheinlich wird es sich auch hier, wie beim Veratrin und Curare, um eine Lähmung der intramusculären Nervenendapparate handeln; denn die Muskelsubstanz selbst bleibt erregbar und eine Veränderung der Nerven-

*) l. c. **) l. c.

faser selbst ist nach allen vorliegenden Erfahrungen kaum mehr anzunehmen. Für die sofort nach der Vergiftung eintretende Lähmung der willkürlichen Bewegungen kommt diese Veränderung der Nervenirritabilität aber nicht in Betracht. Die Thiere sind schon vollständig gelähmt zu einer Zeit, wo noch schwache elektrische Nervenreizung prompte Muskelzuckungen auslöst. Die Paralyse bei der Aconitin- und Pseudaconitinvergiftung muss daher als eine spinale aufgefasst werden.

Eine Veränderung der Muskelzuckungscurve konnten wir ebenso wenig bei der Vergiftung mit Pseudaconitin ermitteln, als dies mir mit Wartmann beim deutschen Aconitin gelungen war.

Ueber die Wirkungen des Pseudaconitins auf das Froschherz haben wir dem nichts hinzuzufügen, was bereits vom deutschen Aconitin in dieser Beziehung bekannt ist, nur kommt auch hier die quantitive Differenz beider Gifte in dem oben angegebenen Verhältniss von ca. 17 : 1 zur Geltung.

Die Respirationsstörungen an Säugethieren sind unstreitig die interessanteste Erscheinung der Aconitin- und Pseudaconitinvergiftung. Sie verdienten vor Allem ein eingehenderes experimentelles Studium. In unserer mehrfach erwähnten Arbeit über das deutsche Aconitin kamen wir zu dem Schluss, dass es sich um eine centrale Affection der Respirationsmechanismen handle. Näher waren wir auf diese Frage damals nicht eingegangen. Diese Lücke sollte nun ausgefüllt werden. Es hat sich herausgestellt, dass qualitativ auch in dieser Sphäre Aconitin und Pseudaconitin identisch wirken und das Folgende gilt deshalb auch für beide Gifte in gleicher Weise.

Das einzig passende Versuchsobject für derartige Versuche sind bekanntlich Kaninchen. Der Mangel an solchen Thieren hat es verschuldet, dass wir die interessanten Resultate dieser Untersuchung in einigen Punkten nicht weiter verfolgen konnten.

Ueber unsere Methode ist wenig zu sagen. Wir brachten die Trachealcanüle mit einem Gabelrohr in Verbindung, dessen eine Zinke mit einem Marey'schen Cardiographen communicirte, der die Frequenz der Athemzüge an der Kymographiontrommel registrirte. In anderen Versuchen wurde das Thier einfach auf den Tisch gesetzt und die Athemzüge an den Bewegungen der Lippen beobachtet und gezählt.

Es muss noch vorausgeschickt werden, dass eine genauere Beobachtung der Athmungsphänomene nur dann möglich ist, wenn man das Gift subcutan injicirt. Spritzt man es in die Vene ein, so

erfolgt der Tod so rasch, dass die dyspnoëtischen Symptome kaum zum deutlichen Ausdruck gelangen können.

Ein durch subcutane Injection von 0,5—2,0 Milligramm Pseudaconitin vergiftetes Kaninchen zeigt nach ca. 5 Minuten die ersten unverkennbaren Intoxicationserscheinungen. Sie bestehen in der Regel in Zittern, Salivation und Kaubewegungen. Zählt man die Athemzüge, so beobachtet man nach 10 Minuten eine deutliche Verlangsamung derselben, die stetig zunimmt, bis das Thier in ca. 90 Minuten dem Gift erliegt. Die Respirationsfrequenz nicht tracheotomirter Kaninchen ist sehr hoch und beträgt 90—140 sehr oberflächliche Athemzüge in der Minute. Durch die Vergiftung mit Aconitin oder Pseudaconitin reducirt man diese Zahl auf 5—20 Respirationen in der Minute, die den Charakter äusserster Dyspnöe an sich tragen. Sie sind durch lange und absolut apnoische Pausen von einander getrennt. Die Erscheinungen an tracheotomirten Thieren sind wesentlich die gleichen, nur ist die anfängliche Frequenz der Respiration in der Regel etwas geringer. Der Tod, der fast nie später als 30 Minuten nach der Vergiftung erfolgt, ist ein exquisiter Erstickungstod.

Wir haben in unserer Abhandlung über das deutsche Aconitin die Bemerkung gemacht, das Vagusdurchschneidung am Halse das Zustandekommen der Suffocationsercheinungen nicht aufhalte. Diese Behauptung muss nach unseren nunmehrigen Erfahrungen modificirt werden.

Durchschneidet man nämlich die NN. vagi eines Kaninchens nach der Vergiftung mit Aconitin oder Pseudaconitin in dem Zeitpunkte, wo die Dyspnöe eben anfängt ihren Höhepunkt zu erreichen, so wird man durch die höchst auffallende Thatsache überrascht, dass nun die Athmung plötzlich ihren dyspnoischen Charakter verliert, regelmässig, und zugleich wieder bedeutend frequenter wird. Wir lassen ein Beispiel folgen. Die Respiration eines Kaninchens vor der Vergiftung betrug 90. 18 Minuten nach der Injection von 0,5 Milligramm Pseudaconitin ist sie auf 16 gesunken. In der 18. Minute werden beide Nervi vagi durchtrennt und in der 19. hat sich die Respiration wieder auf 79 in der Minute erhoben und alle Dyspnöe ist verschwunden. Nachdem sich uns dieses Resultat in vielen Versuchen constant dargeboten hatte, konnten wir an keine Täuschung mehr denken. Die Vagusdurchschneidung hob also die Dyspnöe auf, während sie doch sonst beim normalen Thiere gerade Dyspnöe erzeugt.

Eine entsprechende Variirung der Versuchsanordnungen liess uns zu obigem noch folgende Resultate hinzufügen.

1) Die Vagusdurchschneidung verzögert wohl den Erstickungstod, hebt ihn aber nicht auf. Erfolgte er ohne sie nach 30 Minuten, so erliegt ihm das Thier mit durchschnittenen Vagis nach 2 bis 3 Stunden.
2) Die Vagusdurchschneidung hat keinen Effect auf die Aconitin- oder Pseudaconitin-Dyspnöe, wenn sie kurz vor dem Tode des Thieres, also in den letzten 5 Minuten ausgeführt wird. Sie muss im Anfange, wenn die Dyspnöe gerade beginnt sehr heftig zu werden, vorgenommen werden.
3) Es genügt häufig zur Beseitigung der Dyspöne, wenn man nur einen Vagus durchschneidet.
4) Durchschneidet man die NN. vagi vor der Vergiftung mit Aconitin oder Pseudaconitin, so wird die Giftwirkung verzögert. Die Erstickung tritt viel langsamer ein als ohne durchschnittene NN. vagi.
5) Die NN. laryngei superiores und inferiores sind bei der Wirkung des Aconitins und Pseudaconitins ganz unbetheiligt. Ihre Durchschneidung vor und nach der Vergiftung ändert nichts an der Erscheinungsreihe.
6) Den gleichen Dienst wie Vagusdurchtrennung thut bei der Aconitin- und Pseudaconitinvergiftung das Atropin.

Diese Facta sind nur dann einigermassen verständlich, wenn man dem Nervus vagus einen antagonistischen Einfluss auf die Respirationsbewegungen einräumt, wenn man, mit anderen Worten, ihn sowohl als Hemmungs- wie als Beschleunigungsnerven der Athmung gelten lässt. Eine solche Auffassung ist aber heute zu Tage nicht mehr ganz ohne thatsächlichen Boden. Burkhardt's*) und Breuer's**) Arbeiten sprechen in gleicher Weise dafür und gegen die Annahme Rosenthal's, dass im Vagus nur inspirationsbeschleunigende und exspirationshemmende Fasern verlaufen.

Wenn man nun annimmt, dass bei schwacher Reizung die beschleunigenden Fasern im Sinne Rosenthal's, bei starker die hemmenden das Uebergewicht haben, und dass das Aconitin und Pseudaconitin die sensibeln Enden der Vagi in der Lunge stark reizen, so wird die Wirkung der Vagusdurchschneidung bei der Aconitin- resp. Pseudaconitinvergiftung befriedigend erklärt, ohne dass man sich allzuweit auf hypothetisches Gebiet begiebt. Wir können diese

*) Pflüger's Archiv. I.

**) Wiener Sitzgsber. Naturw. Kl. Bd. VIII.

Auffassung noch durch eine weitere Beobachtung stützen. In mehreren Fällen sahen wir bei Kaninchen, deren Dyspnöe durch Vagusdurchtrennung gehoben war, dyspnoëtische Anfälle zurückkehren, sobald man den centralen Vagusstumpf auf die Elektroden brachte und reizte.

Doch damit ist erst die Hälfte der Erscheinungen erklärt. Die andere Hälfte, die nach der Vagusdurchschneidung allmälig wieder eintretende Athemnoth und die antagonistische Wirkung des Atropins, machen es unumgänglich, dass wir auch unsere frühere Annahme von dem Einfluss der Aconitine auf das Athmungscentrum aufrecht erhalten. In welcher Weise aber dieses uns noch so wenig näher bekannte Centralorgan afficirt wird, darüber enthalten wir uns jeder Discussion. Soviel ist sicher, dass es zuletzt seine Thätigkeit einstellt, — gelähmt wird, und dass das Atropin im Stande ist, diese Wirkung bis zu einem gewissen Grade zu paralysiren. Daraus ergiebt sich auch, dass dieser Stoff das rationelle Gegengift bei der Aconitinvergiftung ist. Dass Atropin auf die Athmungscentren einwirkt, hat schon v. Bezold*) dargethan. Schmiedeberg**) fand, dass es auch die Athmungsbeschwerden zu heben im Stande ist, die mit der Muscarinvergiftung verbunden sind. Indessen sind alle diese Thatsachen physiologisch noch nicht zu erklären. Durch eine grössere Reihe vergleichender Untersuchungen über Respirationsgifte könnte vielleicht diese höchst interessante Frage ihrer Lösung näher gerückt werden.

Zu den constanten Symptomen der Aconitin- und Pseudaconitinvergiftung gehört hochgradige Salivation. Es war unsere Absicht, auch den Zusammenhang dieses Phänomens mit den übrigen Wirkungen des Giftes möglichst vollständig zu eruiren. Es war uns aufgefallen, dass bei mehreren Kaninchenversuchen die Salivation nicht eintrat, wenn zuvor die NN. vagi durchschnitten worden waren, und dass die bereits vorhandene Salivation gleichzeitig mit der Dyspnöe nach der Vagusdurchschneidung wieder verschwand. Diese Thatsachen machten es wahrscheinlich, dass Dyspnöe und Salivation in ihrem Ursprung etwas Gemeinsames haben, und es lag die Vermuthung nahe, dass etwas Analoges vorliege, wie es Oehl***) beschrieben hat, der nach centraler Vagusreizung reflectorisch eine vermehrte Salivation eintreten sah. Da Speichelversuche an Kaninchen wegen der Kleinheit der Organe schwer auszuführen sind, so experimentirten wir zur Entscheidung dieser Frage an Hunden

*) Arbeiten aus dem physiol. Instit. zu Würzburg. I. Heft.

**) Das Muscarin etc. Leipzig 1869.

***) Compt. rend. 1864. S. 336.

und Katzen, bei denen wir Canülen ohne Schwierigkeiten in den Speichelgang der Submaxillardrüse einbinden konnten. Doch gelangten wir zu keinem sicheren Resultate. Es trat bei den genannten Thieren eine viel geringere Salivation nach der Pseudaconitinvergiftung ein als bei Kaninchen — wahrscheinlich wohl deshalb, weil schon vor der Vergiftung und Präparation (es wurde wegen seines bekannten Einflusses auf die Speichelsecretion absichtlich kein Curare angewandt) das Thier durch Schreien und Befreiungsversuche, theils auch durch Knebelung u. dgl. auf reflectorischem Wege zuviel Speichel verloren hatte. Nichts destoweniger bleiben die an Kaninchen gemachten Beobachtungen bemerkenswerth und werden vielleicht demnächst den Ausgangspunkt weiterer Versuche bilden.

Der Einfluss des Pseudaconitins auf den Kreislauf der Säugethiere wurde gleichfalls einer genauen Prüfung unterworfen. In diesem Punkte wichen Pseudaconitin und deutsches Aconitin einigermassen von einander ab, wiewohl man vielleicht bei näherer Ueberlegung auch diese Differenzen auf quantitative Verschiedenheiten wird zurückführen können. Es ist eine geradezu charakteristische Erscheinung der Vergiftung mit deutschem Aconitin, dass wenige Minuten nach der Einspritzung des Giftes in die Vene bei allen Thieren (Kaninchen, Hunden, Katzen) eine enorme Verlangsamung der Pulsfrequenz eintritt, die in der Regel längere Zeit andauert und Anfangs mit gesteigertem oder wenigstens nicht gemindertem Blutdruck vorhanden ist. Wir sehen dies Phänomen sowohl nach vorangegangener Vagusdurchschneidung, als nach Atropinisirung unverändert eintreten und sind in Folge dessen in der mehrfach erwähnten Abhandlung über das deutsche Aconitin der Behauptung Ascharumow's entgegengetreten, der die genannten Wirkungen auf eine centrale Vagusreizung bezog. Beim Pseudaconitin begegnet man nun ganz entschieden einem Wirkungsstadium, das unmittelbar nach der Giftinjection auftretend nicht anders denn als der Ausdruck einer energischen centralen Vagusreizung gedeutet werden kann. Der Druck sinkt plötzlich, die Pulsfrequenz nimmt ab, kurz die Curven gleichen auf ein Haar denen, die man gewinnt, wenn man den N. vagus eines Thieres elektrisch reizt. Dieses Stadium fällt nun auch — folgerichtig — bei der Pseudaconitinvergiftung weg, wenn man vor der Vergiftung den NN. vagi durchschnitten hat oder es verschwindet, wenn man während seiner Dauer diese Operation vornimmt. Dadurch ist aber seine Beziehung zu einer centralen Erregung des Hemmungsvagus ausser Zweifel gesetzt. Niemals ist dieses Stadium bei der Pseudaconitinvergiftung von längerer Dauer.

Es macht vielmehr sehr bald einem Verhalten des Blutdrucks und der Pulsfrequenz Platz, das sich schwer beschreiben lässt und durch seine enorme Unregelmässigkeit charakterisirt ist. In der Regel steigen zunächst Druck und Frequenz beträchtlich und schwanken nun längere oder kürzere Zeit in weiten Grenzen hin und her — bis zuletzt unter stetigem und bedeutendem Sinken des Blutdrucks und Verschwinden der Pulscurve der Stillstand des Herzens in Diastole erfolgt. Die hierzu erforderliche Dose übersteigt auch für kräftige Hunde nicht 1 Milligramm, wenn man das Gift in die Jugularvene einspritzt. Künstliche Respiration und Curare müssen selbstverständlich angewandt werden, weil ohne dem die Respirationsstörungen die ganze Scene erfüllen würden. Die Prüfung des Verhaltens der Herznerven zeigt, dass fast unmittelbar nach dem Verschwinden des geschilderten ersten Stadiums der centralen Vagusreizung der Vagus seine Errregbarkeit verliert — die elektrische Reizung seines peripheren Stumpfes bleibt ohne Wirkung auf Puls und Blutdruck. Auch hierin sahen wir eine Differenz von der Wirkung des deutschen Aconitins, dessen Einfluss auf den N. vagus der Säugethiere ein sehr wechselnder und unbestimmter ist.

Gegenüber dem vasomotorischen Centrum, seiner reflectorischen Erregbarkeit auf dem Wege sensibler Nerven sowohl als seiner directen Erregbarkeit verhalten sich Pseudaconitin und Aconitin identisch. Sensible Reize verlieren durch das Pseudaconitin sehr bald ihre Wirkung auf den Blutdruck curarisirter Thiere, der zuletzt in Folge einer directen Lähmung des Gefässnervencentrums fast bis zur Nulllinie sinkt.

Der diastolische Herzstillstand endlich ist dem durch das deutsche Aconitin erzeugten durchwegs analog.*)

Endlich bliebe mir noch die Aufgabe übrig, über einige Versuche zu referiren, die Ewers an Menschen über die locale Wirkung des Pseudaconitins aut die Haut angestellt hat. Er fand, dass der Stoff in alkoholischer Lösung auf die äussere Haut applicirt Tast- und Temperaturempfindung bedeutend herabsetzt. Die Versuche wurden an intelligenten und sachkundigen Individuen mit dem Tastercirkel und dem von Nothnagel für die Prüfung des Temperatursinns angegebenen Apparate angestellt.

Die angewandte Lösung des Giftes bestand aus gr.jj Pseudaconitin und ℥j Alkohol. Die betreffenden Versuche theilen wir in extenso mit.

*) Die genauen Zahlenbelege für alle die im Vorstehenden aufgestellten Behauptungen sind in Ewers Schrift nachzusehen, die ich auf specielles Verlangen Fachgenossen gerne mitzutheilen bereit bin.

Versuch 35. 7. April 9 h. Abends. A. P., stud. phil., 18 Jahre alt von gracilem Körperbau und zarter Haut. Der geringste Abstand der Zirkelarme, bei dem die Spitzen gesondert empfunden werden, schwankt an beiden Wangen zwischen 5 und 7 Mm. An beiden Wangen wird in der Temperaturscala von 35 ° bis 39 ° der Unterschied von 0,5 ° C. gefühlt. Die rechte Wange wird mit einer alkoholischen Aconitinlösung (gr.jj : ʒj) eingerieben.

8. April 9 h 30 Min. Morgens. A. P. giebt an, dass bald nach der Einreibung heftiges Brennen und Prickeln entstanden, welches auch augenblicklich noch, aber weniger intensiv bestehe. Dasselbe brennende Gefühl habe er in einem verstärkten Maasse in dem rechten Auge empfunden, dessen Entstehung er darauf zurückgeführt, dass er mit der Hand die eingeriebene Wange und gleich darauf das Auge berührt. Das obere Lid des rechten Auges etwas geschwellt, die Gefässe der Conjunctiva injicirt. In der Weite der Pupillen keine Differenz. Versuch mit dem Tasterzirkel ergiebt als geringsten Abstand an der linken Wange 7 Mm., an der rechten 15 Mm. Der geringste empfundene Temperaturunterschied beträgt links 0,5 ° C., rechts 1,4 ° C. Ein und dasselbe Gefäss in rascher Aufeinanderfolge mit der rechten und linken Wange in Berührung gebracht, wird, wie mit grosser Entschiedenheit angegeben wurde, auf der linken Wange bedeutend wärmer empfunden.

9. April 8 h Abends. Das Prickeln und Brennen ist geschwunden und hat einem Gefühl von „Vertaubtheit" Platz gemacht. Injection der Conjunctivalgefässe nicht mehr vorhanden. Geringster Abstand der Zirkelspitzen rechts 13, links 6 Mm. Geringster Temperaturunterschied, der auf der rechten Wange gemerkt wird, beträgt 1,1 ° C.

Versuch 36. 10. April 10 h. Abends. C. H., stud. med. von kräftigem Körperbau, wird die rechte Wange mit der oben angegebenen Aconitinlösung eingerieben.

11. April 8 h. Abends. Das Prickeln und Brennen, sofort nach der Einreibung entstanden, dauert noch fort. Temperaturunterschiede von 2,7 ° C., welche auf der linken Wange mit der grössten Präcision empfunden werden, werden an der rechten Wange nicht wahrgenommen. Geringster Abstand der Zirkelspitzen links 8, rechts 18 Mm.

13. April 9 h. Abends. C. H. giebt an, dass er an der rechten Wange nur noch ein ganz leises Prickeln empfinde. Aufgefallen sei ihm die Erfahrung, dass bei Berührung der Wangen mit kalten metallischen Gegenständen letztere ihm an der rechten Wange weniger kalt erscheinen wie an der linken Wange. Geringster Abstand der Zirkelspitzen rechts 20, links 9 Mm. Geringster Temperaturunterschied, der gefühlt wird, rechts 2,8 ° C., links 0,9 ° C. Dasselbe Gefäss auf die rechte und linke Wange gebracht, wird stets auf der linken Wange wärmer empfunden.

15. April 2 h. Nachmittags. Prickeln und Brennen vollständig geschwunden. Geringster Abstand der Zirkelspitzen rechts 16, links 9 Mm. Temperaturunterschiede von 2,4 ° C. werden links präcis empfunden, rechts nicht.

Versuch 37. 5. April 10 Uhr Vormittags. L. v. W., stud. med., 21 Jahre alt, von kräftigem Körperbau. Geringster Abstand der Zirkel-

spitzen beträgt auf beiden Wangen 11 Mm. Temperaturunterschiede von 0,9 ° C. werden an beiden Wangen empfunden. Die rechte Wange wird mit der bisher benuzten Lösung, die linke mit einer Lösung Merck'schen Aconitins von derselben Concentration eingerieben.

6. April 9 h. Morgens. Die subjectiven Empfindungen an der rechten Wange werden ebenso wie von den früheren Versuchsobjecten angegeben. An der linken Wange ist keine Wirkung verspürt worden. Geringster Abstand der Zirkelspitzen beträgt rechts 18, links 10 Mm. Temperaturunterschiede von 2,3 ° C. werden rechts nicht empfunden, links sehr präcis.

Eine am Abend desselben Tages nochmals vorgenommene Prüfung der Tast- und Temperaturempfindung ergab dasselbe Resultat.

Aus diesen Versuchen geht mit Evidenz hervor, dass das Pseudaconitin, äusserlich applicirt, die Tast- und Temperaturempfindung herabsetzt, — eine Wirkung, die wohl auf einen lähmenden Einfluss dieses Giftes auf die, diese Sinneswahrnehmungen vermittelnden, nervösen Endapparate zurückzuführen ist. Diese Eigenschaft kommt nur dem aus Aconitum ferox bereiteten Alkaloid zu, indem das deutsche Aconitin, das bekanntlich aus Aconitum napellus dargestellt wird, sich vollkommen unwirksam gegen die äussere Haut erwies.

Ueber den therapeutischen Werth des Pseudaconitins steht uns leider keine grössere Erfahrung zu Gebote. Das hier seltene Vorkommen von circumscripten, auf bestimmte Nervenbahnen beschränkten Neuralgien ist die Ursache, dass wir das Aconitin nur in einem einzigen Falle haben therapeutisch verwenden können. Dieser eine Fall betraf einen fünfzigjährigen Mann, der am 22. Februar in der Ambulanz der hiesigen Poliklinik erschien, über heftige Schmerzen in der rechten Supraorbitalgegend klagend. Diese Schmerzen bestanden nach seiner Aussage mehrere Jahre trotz vielfach äusserlich und innerlich angewandter Medicamente. Eine anatomische Veränderung liess sich an der erkrankten Partie nicht nachweisen. Druck auf die der Incisura supraorbitalis entsprechende Stelle wurde als höchst schmerzhaft empfunden. Diagnose: Neuralgia supraorbitalis. Die schmerzhafte Stelle wird mit der zu physiologischen Versuchen benutzten Pseudaconitinlösung eingerieben. Den 23. Februar gab Patient an, er habe während der Nacht ein so starkes Brennen empfunden, dass er gar nicht habe schlafen können. Von seinen Schmerzen habe er allerdings nichts gespürt. Den 26. Februar erschien er wieder auf der Klinik, um sich für die Arznei zu bedanken. Seine Schmerzen seien nicht wiedergekehrt. Mit dem Versprechen sich sofort wieder vorzustellen, sobald jene auftreten sollten, verliess er die Ambulanz und hat sich bis zu diesem Augenblick nicht wieder gezeigt, so dass wir wohl miteiniger Wahrscheinlichkeit annehmen können, dass er auf die Dauer von seinen Leiden befreit worden.

Wenngleich dieser eine unter dem Einfluss des Aconitins günstig verlaufene Krankheitsfall noch durchaus nicht die therapeutische Wirksamkeit des Aconitins beweist, so dient er doch immerhin dazu, dieses Mittel zu weitern therapeutischen Versuchen zu empfehlen.

XXI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

I.

Ueber die Wirkung des Sparteïns auf den thierischen Organismus.

Von

Johannes Fick,

Assistent an dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie an der Universität Strassburg.

Das bereits im Jahre 1850 von **Stenhouse***) aus dem Spartium scoparium dargestellte Sparteïn wurde im Jahre 1863 von **Mills****), der die von **Stenhouse** aufgestellte Formel bestätigte und verschiedene neue Verbindungen des Sparteïns darstellte, einer weiteren Untersuchung unterworfen. Während wir so über das chemische Verhalten des Sparteïns im Wesentlichen unterrichtet sind, blieben unsere Kenntnisse über die pharmokologischen Wirkungen dieses Alkaloids äusserst unvollständige, da mit Ausnahme einiger Vergiftungsversuche, die **Mitchell*****) mit dem von **Stenhouse** erhaltenen Präparat anstellte, und eines Versuchs von **Schroff** an einem Kaninchen, in der Literatur sich hierüber keine Angaben finden. Es ist aber eine eingehendere Untersuchung der pharmakologischen Wirkungen des Sparteïns schon deshalb von Interesse, da es sich, wenn wir von dem Lobelin absehen, das vielleicht auch hierher gezählt werden dürfte, als drittes flüchtiges und sauerstofffreies Alkaloid dem Nicotin und Coniin anschliesst.

---

*) Annalen der Chemie und Pharmacie. 1851. Bd. 78.

**) Annalen der Chemie und Pharmacie. 1863. Bd. 125.

***) Stenhouse Philosoph. Transact. 1861. II. 422.

Das Sparteïn ist in reinem Zustande eine farblose ölige Flüssigkeit, die bei 288⁰ siedet, stark alkalisch reagirt, einen scharfen Geruch und intensiv bitteren Geschmack besitzt. Seine Formel ist nach Stenhouse und Mills $C_{16}\ N\ H_{13}$, so dass es sich von dem Coniin, welches die Formel $C_{16}\ N\ H_{15}$ besitzt, nur durch ein Minus von H_2 unterscheidet. —

Bei der Darstellung des Sparteïns folgte ich mit einigen kleinen Abänderungen dem Verfahren, welches Mills angiebt.

Die getrockneten Pflanzen wurden zerkleinert und darauf mit Wasser, das schwach mit Salzsäure angesäuert war, durch 6—8stündiges Kochen erschöpft. Der wässerige Auszug wurde auf dem Wasserbade bis zur Consistenz eines dünnflüssigen Syrups eingedickt und dann mit etwa dem doppelten Volum Weingeistes versetzt. Die hierauf vom Niederschlag getrennte, dunkel gefärbte und intensiv bitter schmeckende alkoholische Lösung wurde auf das Wasserbad gebracht, der Alkohol abdestillirt und der Rest desselben durch längeres Erwärmen auf dem Wasserbad verjagt. Hierauf wurde der Rückstand mit kohlensaurem Natron bis zur deutlichen alkalischen Reaction versetzt und im Sandbade der Destillation unterworfen. Bei der Destillation geht zuerst Wasser, dann Sparteïn als farbloses schweres Oel über. Das Destillat, das neben Sparteïn noch Ammoniak in beträchtlicher Menge enthielt, wurde nach der Neutralisation mit Salzsäure auf dem Wasserbade bis zur Trockne eingedampft. Die so erhaltene Masse enthält jetzt neben dem salzsauren Sparteïn noch Chlorammonium. Um letzteres zu entfernen, wurde sie mit absolutem Alkohol behandelt, durch welchen das salzsaure Sparteïn leicht gelöst wird, während das Chlorammonium grossen Theils zurückblieb. Diese alkoholische Lösung wurde eingedampft, der Rückstand im Wasser gelöst, die Lösung mit frisch gefälltem Schwefelblei entfärbt und bei mässiger Temperatur zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde dann noch, um ihn möglichst wasserfrei zu erhalten, einige Tage im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet. Das so gewonnene salzsaure Sparteïn stellt eine hellbraune syrupartige Masse dar, von der ich zu meinen Versuchen wässerige Lösungen von verschiedener Concentration anfertigte. —

1. Vergiftungserscheinungen im Allgemeinen.

Die Vergiftungsversuche an Fröschen mit einer 2procentigen Lösung ergaben Folgendes: Nach der Injection von 4—6 Milligrm. Sparteïn machen die Thiere zuerst einige heftige Sprünge und Fluchtversuche, die vielleicht durch den Schmerz, der mit der Application des Giftes verbunden zu sein scheint, hervorgerufen werden. Bald jedoch hören diese heftigen Bewegungen auf, die Frösche erscheinen ermüdet und verharren jetzt in jeder, selbst der widernatürlichsten Stellung, die man ihnen gegeben, z. B. in der Rückenlage, längere Zeit hindurch ruhig, ohne sich zu bewegen. Die Reflexthätigkeit ist jetzt noch völlig erhalten, und auch die Möglichkeit, spontan Be-

wegungen auszuführen, nicht geschwunden; denn bei Anwendung eines etwas stärkeren Reizes (Kneipen der Pfoten oder Benetzen derselben mit verdünnten Mineralsäuren) machen die Thiere sofort ausgiebige Bewegungen und Fluchtversuche mit starken Sprüngen. Allmälig jedoch beginnt die Reflexerregbarkeit, die anfänglich gar nicht oder nur unbedeutend vermindert war, mehr und mehr zu schwinden. Die Reize müssen immer mehr verstärkt werden, um überhaupt noch eine Reflexzuckung hervorzurufen, und schliesslich bleiben auch die stärksten Reize vollkommen wirkunglos. Mit diesem Schwinden der Reflexerregbarkeit verbindet sich eine allmälige Abnahme der Bewegungsfähigkeit überhaupt, die zuerst namentlich an den hinteren Extremitäten sich deutlich wahrnehmen lässt. Während das Thier mit den vorderen Extremitäten noch die gewünschten Bewegungen ausführen kann, vermag es die hinteren nicht mehr in der gehörigen Weise zu contrahiren und zieht sie bei den spontan hin und wieder auftretenden Bewegungsversuchen nur mühsam nach. Schliesslich hört die Fähigkeit zu Bewegungen auch in den vorderen Extremitäten auf und jetzt liegt das Thier völlig ruhig, wie todt da.

Folgender Versuch, den ich einer Reihe anderer in derselben Weise angestellter entnehme, möge dazu dienen, die angegebenen Vergiftungserscheinungen zu illustriren.

Versuch 1. Einem Frosch werden 6 Milligramm Sparteïn unter die Rückenhaut injicirt.

Uhr.	Min.	
4	42	Gleich nach der Injection macht der Frosch mehrere heftige Sprünge.
4	46	Keine Wirkung bemerkbar, das Thier ist munter und macht Fluchtversuche, sobald man die über dasselbe gedeckte Glasglocke entfernt.
4	52	Die spontanen Bewegungen haben ganz aufgehört; das Thier verharrt ruhig in der Rückenlage und jeder anderen Stellung, die man ihm giebt. Bei leisem Kneipen der Pfoten jedoch macht es sofort kräftige Sprünge.
4	57	Bei Anwendung schwächerer Reize erfolgt keine Reaction mehr; erst bei starkem Kneipen macht das Thier Fluchtversuche. Gleichzeitig ist der Frosch bedeutend schwächer geworden, Sprünge gelingen nicht mehr und die hinteren Extremitäten werden nur noch mühsam nachgezogen.
5	7	Die beiden hinteren Extremitäten sind gelähmt, das Thier liegt auf dem Bauch, da die vorderen Extremitäten es nicht mehr zu stützen vermögen. Reflexzuckungen nur noch durch die Augenlider; schwache in langen Pausen erfolgende Athembewegungen.
5	20	Das Thier liegt wie todt da; die Athembewegungen haben ganz aufgehört.

An Säugethieren hat schon Mitchell auf Veranlassung von Stenhouse, wie ich vorhin erwähnt habe, einige Vergiftungsversuche mit dem Sparteïn angestellt und beschreibt sie in folgender Weise: „Ein einziger Tropfen reinen Sparteïns, in Essigsäure gelöst, wurde einem Kaninchen gegeben und verursachte sogleich grösste Aufregung und eine Art von Berauschung. Dieser Zustand dauerte 5—6 Stunden und einen grossen Theil dieser Zeit brachte das Thier in einer Art von Betäubung zu, aus der es nur schwierig aufgeweckt werden konnte. Eine gleiche Dose einem kleinen Hunde gegeben, hatte dieselbe Wirkung. Später wurden einem grossen Kaninchen 4 Gran von der Base gegeben. Das Thier zeigte Anfangs die wildeste Aufregung, fiel aber bald in einen tiefen Schlaf und starb im Verlauf von 3 Stunden, ohne dass sich starke Convulsionen zeigten."

Bei den Versuchen, die ich an Säugethieren anstellte, verursachten Gaben von 0,05—0,07 Grm. subcutan nur eine geringe Steigerung der Puls- und Respirationsfrequenz, sowie Schläfrigkeit und Trägheit der Thiere. Auch währte das Stadium dieser leichten Narkose nur kurze Zeit. Meist hatten sich die Thiere nach Verlauf einer halben bis einer Stunde völlig erholt und auch die Puls- und Respirationsfrequenz war dann zur Norm zurückgekehrt. Bei Verabreichung grösserer Gaben von 0,15—0,20 Grm. beobachtet man zunächst einen Zustand von Somnolenz; die Thiere lassen sich schwer ermuntern und die Bewegungen sind träge und langsam. Später scheint auch eine gewisse Störung der Coordination der Bewegungen stattzufinden, indem die letzteren nicht in der beim Gehen zweckmässigen Weise ausgeführt werden; die Thiere taumeln und können den Körper nicht recht im Gleichgewicht halten. Mit diesen Erscheinungen verbindet sich zuerst eine sehr starke Steigerung der Respirationsfrequenz, die die doppelte und dreifache Höhe der Norm erreichen kann; gleichzeitig steigert sich auch die Pulsfrequenz um ein Geringes; es verlieren aber hierbei die Herzcontractionen bald so an Kraft, dass es schliesslich äusserst schwierig wird, dieselben mit der Hand zu fühlen oder mit dem Stethoskop zu hören. Im weiteren Verlauf werden die ausserordentlich beschleunigten Athemzüge immer oberflächlicher und keuchender, die Thiere zeigen das Bild der höchsten Dyspnöe, das Maul ist weit geöffnet und alle Hülfsmuskeln der Respiration sind in krampfhafte Thätigkeit versetzt, um dem gänzlichen Luftmangel vorzubeugen. Dann sinkt die Respirationsfrequenz plötzlich mit rapider Geschwindigkeit weit unter die Norm, wobei die einzelnen Athemzüge an Tiefe gewinnen. Endlich sistirt die Athmung völlig, worauf unter allgemeinen Convulsionen der Tod erfolgt.

Das Aufhören der Respiration muss nach diesen Erscheinungen

als Todesursache angenommen werden und zwar scheint es sich um eine Lähmung des Respirationscentrums zu handeln, da die motorischen Nerven, die gleich nach dem Tode mit dem Inductionsstrom geprüft wurden, keine Verminderung ihrer elektrischen Erregbarkeit zeigten.

Meistentheils, aber nicht constant, erfolgt kurz vor dem Tode Defäcation und Entleerung von Urin. Bisweilen beobachtete ich nach Beibringung des Giftes Würgbewegungen, aber nie Erbrechen. Die Pupille zeigte keine Veränderung ausser der Erweiterung kurz vor dem Tode.

Zur Controlle der eben von mir gemachten Schilderung der Vergiftungserscheinungen mögen die nachfolgenden Beispiele dienen.

Versuch 2. Katze mit den Händen fixirt, Puls und Respiration vor und nach der Injection gezählt.

Uhr	Min.	Herzschl. in 15 Secunden.	Resp.-frq. in 15 Secunden.	
Vor d. Injection		29	13	
4	40			Injection von 0,15 Gramm Sparteïn unter die Haut.
4	50	31	17	Die Katze macht fortwährend Leckbewegungen; Würgen hat sich eingestellt.
5	—	33	19	Die Katze scheint benommen und hat sich hingelegt.
5	15	33	22	
5	30	34	24	Das Thier ist unruhig und versucht fortzulaufen; die Bewegungen sind träge und ungeschickt.
5	40	—	27	Die Athemzüge sind sehr flach und von einem zischenden Geräusch begleitet, in hohem Grade dyspnoisch.
5	50	—	21	Die Respiration ist sehr unregelmässig; das Maul ist weit geöffnet.
6	—	—	18	Die Athemzüge werden etwas tiefer. Das Thier liegt auf der Seite und ist in hohem Grade unempfindlich gegen Reize. Gewaltsam aufgeschreckt macht es Fluchtversuche; taumelt aber beim Gehen und sinkt alsbald zusammen. Der Herzschlag ist unregelmässig und kaum hörbar.
6	5	—	13	
6	10	8	9	Urinentleerung, Pupillen erweitert, reagiren nicht auf Licht.
6	15	—	—	Nachdem noch einige tiefere Athemzüge in längeren Pausen erfolgten, sistirt plötzlich die Respiration.
6	18	—	—	Allgemeine Convulsionen und Tod. —

Versuch 3. Kaninchen mit den Händen fixirt; Puls und Respirationsfrequenz werden vor und nach der Injection des Giftes gezählt.

Uhr	Min.	Herzschl. in 15 Minuten.	Resp.-frequ. in 15 Minuten.	
Vor d. Injection		56	35	
11	5	—	—	Injection von 0,18 Gramm Sparteïn unter die Haut.
11	15	63	49	Das Thier ist benommen, lässt sich schwer aufrichten; macht jedoch bei stärkeren Reizen noch Fluchtversuche.
11	20	—	53	Die Respirationen sind sehr flach, unregelmässig und von Zischen begleitet.
11	25	—	31	Es ist Defäcation erfolgt; die Herzcontractionen lassen sich nicht mehr deutlich fühlen.
11	30	—	23	Athemzüge etwas tiefer, aber unregelmässig. Das Thier liegt auf der Seite und kann sich nicht mehr erheben.
11	32	—	—	Die Respiration ist in hohem Grade verlangsamt; nur noch in langen Pausen erfolgt ein tiefer Athemzug.
11	34	—	—	Die Athmung hat aufgehört und unter Convulsionen tritt der Tod ein. —

2. Die Wirkung des Sparteïns auf das Gehirn.

Unter den allgemeinen Vergiftungserscheinungen ist erwähnt, dass bei Fröschen als erstes Symptom der Giftwirkung die spontanen Bewegungen ausbleiben und bei Säugethieren eine gewisse Trägheit und Unlust zu Bewegungen beobachtet wird. Es können diese Erscheinungen von einer directen Wirkung des Sparteïns auf das grosse Gehirn abhängen oder Folge von Veränderung des Kreislaufs und der Respiration sein, oder auch durch eine beginnende Lähmung der motorischen Sphäre im Allgemeinen bedingt sein. Das Eintreten sehr kräftiger Reflexbewegungen jedoch bei Fröschen selbst bei Anwendung mässiger Reize und das frühzeitige Erscheinen der oben erwähnten Somnolenz bei Säugethieren, bevor noch irgend welche bedeutende Veränderungen in dem Circulations- und Respirationsapparat sich geltend gemacht haben, von welchen die Gehirnwirkung abgeleitet werden könnte, machen es wahrscheinlich, dass es sich um eine directe Wirkung des Alkaloids auf das Gehirn handelt, und dass man berechtigt ist, mit Stenhouse und Schroff das Sparteïn in gewissem Sinne als Narcoticum zu betrachten. Indess scheint diese Gehirnwirkung in den höheren Graden der Vergiftung keine entsprechende Zunahme zu erfahren, da bei den

Versuchen, die ich an Säugethieren angestellt habe, auch bei sehr grossen Gaben nie ein Zustand völliger Betäubung beobachtet wurde.

3. Einfluss des Sparteïns auf das Rückenmark und die motorischen Nerven.

Es ist bereits erwähnt, dass im weiteren Verlauf der Vergiftungserscheinungen bei Fröschen neben einer Verminderung der Reflexerregbarkeit auch eine entschiedene Abnahme der Fähigkeit zu spontanen Bewegungen beobachtet wird, die Anfangs unvollkommen ausgeführt werden und schliesslich gänzlich unterbleiben. Bereits Kölliker*) hatte festgestellt, dass bei der Coniïnvergiftung, wo man dasselbe beobachtet, diese Erscheinung durch eine Lähmung der motorischen Nerven bedingt wird. Es lag daher nahe, auch bei der Sparteïnvergiftung die motorischen Nerven auf ihre elektrische Erregbarkeit zu prüfen. In der That bewirkten schon Gaben von 2—4 Milligramm Sparteïn nach Verlauf von 15—20 Minuten eine deutliche Abschwächung der elektrischen Erregbarkeit des Nervus ischiadicus, während Gaben von 8—10 Milligramm in der gleichen Zeit letztere so bedeutend herabsetzten, dass bei Reizung des Nerven nur sehr starke Ströme einzelne schwache Contractionen der zugehörigen Muskeln zu Wege bringen konnten und schliesslich auch diese völlig wirkungslos bleiben.

Es bleibt noch die Frage zu entscheiden, ob, wie bei dem Coniïn, auch das Rückenmark eine Beeinträchtigung seiner Functionsfähigkeit erleidet und ob die Reflexerregbarkeit desselben durch das Gift alterirt wird. Es lässt sich das aus den oben mitgetheilten Versuchen nicht mit Sicherheit erschliessen, da die Reflexlosigkeit auch von der Paralyse der motorischen Nerven abhängen konnte. Es musste, um hierin zu sicheren Resultaten zu gelangen, ein Körpertheil vor der Giftwirkung geschützt werden, so dass die motorischen Nerven desselben functionsfähig blieben. Trat dann bei Anwendung von Reizen in den von der Wirkung des Sparteïns excludirten Körpertheilen keine Reflexzuckung ein, so war damit der sichere Beweis geliefert, dass das Gift nicht nur die Functionsfähigkeit der motorischen Nerven aufhebt, sondern auch die Reflexthätigkeit herabsetzt.

Die nachfolgenden Versuche wurden angestellt, um hierüber Aufklärung zu verschaffen.

Versuch 4. Ein Frosch wird in der Bauchlage aufgebunden; am rechten Oberschenkel wurden die Gefässe unterbunden, um jeden Blut-

*) Kölliker, Physiologische Untersuchung über die Wirkung einiger Gifte. Virchow's Archiv Bd. X. 1856.

verlust zu vermeiden und darauf sämmtliche Weichtheile durchtrennt, mit Ausnahme des Nervus ischiadicus, der vorher freigelegt war und vor jeder Verletzung geschützt blieb.

Uhr	Min.	
5	10	Injection von 8 Milligramm Sparteïn in den lateralen Lymphsack.
5	15	Noch keine deutliche Wirkung wahrnehmbar; bei Anwendung von Reizen erfolgen sofort Reflexzuckungen.
5	20	Beginnende Lähmung der intacten linken hintern Extremität; die willkürlichen Bewegungen haben ganz aufgehört.
5	30	Reflexe erfolgen erst nach längeren Pausen und bei starken Reizen. Das linke Bein kann nicht mehr bewegt werden, während die Motilität des rechten Schenkels völlig erhalten ist.
5	50	Reflexe von beiden Schenkeln haben fast ganz aufgehört; der Nervus ischiadicus am linken Bein wird freigelegt und auf seine elektrische Erregbarkeit geprüft. Nur sehr starke Ströme (von 12 Mm. Rollenabstand) bringen an demselben schwache Zuckungen einzelner Muskeln zu Wege; am rechten Schenkel rufen bei weitem schwächere Ströme (Rollenabstand 20 Mm.) bereits Tetanus hervor.

Versuch 5. Frosch in der Bauchlage aufgebunden; Anordnung wie beim vorigen Versuch.

Uhr	Min.	
10	15	Injection von 10 Milligramm Sparteïn.
10	30	Das Thier liegt ruhig da; schwächere Reize unwirksam; bei starkem Kneipen jedoch erfolgen noch ausgiebige Bewegungen.
10	40	Reflexe von beiden Schenkeln erfolgen langsam. Bewegungen am linken Bein können nicht mehr in gehöriger Weise vorgenommen werden.
11	—	Die Reflexerregbarkeit ist ganz geschwunden; die elektrische Erregbarkeit des rechten Nervus ischiadicus ist noch völlig erhalten.

Bei weiteren Versuchen über das Verhalten des Rückenmarks gebrauchte ich die Methode der doppelten Vergiftung, indem die durch Sparteïn vergifteten Frösche der Wirkung des Strychnins unterworfen wurden. Auch bei diesen Versuchen musste eine Extremität vor der Sparteïnwirkung geschützt bleiben, um die motorischen Nerven derselben functionsfähig zu erhalten. War das Rückenmark in seinen Functionen nicht alterirt, so musste in der excludirten Extremität bei eingetretener Strychninwirkung Tetanus hervorgerufen werden.

Folgender Versuch giebt hierüber Aufschluss.

Versuch 6. Ein Frosch wird in der Bauchlage aufgebunden und es wird das rechte Bein bei demselben, wie bei den beiden vorigen Versuchen, von der Sparteïnwirkung ausgeschlossen.

Uhr	Min.	
5	10	Injection von 8 Milligramm Sparteïn.
5	25	Reflexe erfolgen langsamer; das linke Bein zeigt Lähmungserscheinungen.
5	40	Reflexe haben fast ganz aufgehört.

Uhr	Min.	
5	45	Injection von 1/2 Milligramm Strychnin.
5	55	Keine Wirkung eingetreten; abermalige Injection von 1/2 Milligramm Strychnin.
6	—	Tactile Reize bedingen noch Reflexzuckungen, während starkes Kneipen erfolglos bleibt. Das rechte Bein liegt ruhig da; es hat sich kein Tetanus gezeigt.
6	15	Reflexzuckungen haben ganz aufgehört; die elektrische Erregbarkeit des rechten Nervus ischiadicus wird geprüft und völlig erhalten gefunden. —

Da die Strychninwirkung in diesem und mehreren anderen Versuchen, die in derselben Weise angestellt wurden, völlig ausblieb, so war auch dadurch mit grösster Sicherheit nachgewiesen, dass das Sparteïn lähmend auf das Rückenmark einwirkt.

Fassen wir die bisher gefundenen Resultate nochmals zusammen, so sehen wir, dass das Sparteïn sowohl die Gehirnthätigkeit beeinträchtigt, indem es die Fähigkeit zu willkürlichen Bewegungen herabsetzt, als auch das Rückenmark und die motorischen Nerven lähmt.

Diese Resultate gewinnen noch ein besonderes Interesse, wenn wir eine Parallele ziehen zwischen den Wirkungen des Sparteïns und denen des Nicotins und Coniïns. Das Sparteïn steht dem letzten der beiden eben genannten Alkaloide jedenfalls näher, namentlich hinsichtlich seiner Wirkung auf die peripherischen motorischen Nerven. Auch in ihrem Einfluss auf das Rückenmark zeigen sich beide Stoffe verwandt. Es scheint allerdings, dass die letztere Wirkung bei dem Sparteïn schneller und nach kleineren Gaben zu Tage tritt, als bei dem Coniïn, jedoch lange nicht in der rapiden Weise, wie bei der Nicotinvergiftung.

4. Die Wirkung des Sparteïns auf das Herz.

Die Wirkung des Coniïns auf das Froschherz war bereits durch Kölliker und neuerdings durch Böhm*) untersucht worden. Auch das Nicotin ist hinsichtlich seiner Herzwirkung schon Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen durch Truhart**) und Schmiedeberg***), und es war daher von nicht geringem Interesse, auch in dieser Hinsicht die Wirkung des Sparteïns genauer kennen zu lernen; denn es war anzunehmen, dass das Sparteïn, das in seiner Wirkung auf die Centraltheile des Nervensystems und die motorischen Nerven sich nahe verwandt zeigte dem Coniïn und Nicotin,

*) Böhm, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871.

**) H. Truhart, Ein Beitrag zur Nicotinwirkung. Diss. Dorpat 1869.

***) Schmiedeberg, Ueber einige Giftwirkungen am Froschherzen. (Arbeiten aus dem physiol. Inst. zu Leipzig. Jahrg. 1870.)

wohl auch in seiner Herzwirkung manche Analogien mit den beiden oben genannten Alkaloiden darbieten würde. Wie die bereits erwähnten Autoren zu ihren Untersuchungen meistentheils das Froschherz benutzten, so habe auch ich meine Versuche mit dem Sparteïn ausschliesslich am Froschherzen angestellt, da hier die anatomischen und physiologischen Verhältnisse am genauesten erforscht sind und die durch die verschiedenen Gifte bedingten Veränderungen der Herzfunctionen sich am genauesten definiren und präcisiren lassen.

Injicirt man einem Frosch, dessen Herz man zuvor freigelegt hat, 4—6 Milligramm Sparteïn, so beobachtet man Folgendes. Bald nach Beibringung des Giftes beginnt die Frequenz der Herzcontractionen zu sinken und diese allmählige Verlangsamung erreicht ihr Maximum etwa innerhalb 1—2 Stunden, zu welcher Zeit die Frequenz der Herzschläge auf etwa ²/₃ der normalen Anzahl reducirt ist. Hiermit verbindet sich noch eine andere, sofort in die Augen springende Veränderung der Herzthätigkeit. Die einzelnen Herzcontractionen verlieren an Kraft, der Ventrikel, der sonst bei jeder Systole eine weissliche Farbe zeigte, gewinnt ein missfarbenes Ansehen. Auch in der Diastole zeigt das Herz nicht das normale Aussehen, indem der Ventrikel nicht in gehöriger Weise mit Blut gefüllt wird; kurz das Herz bietet das Bild, wie wir es bei verbluteten Fröschen sehen. Eine Verstärkung der Giftdosis scheint nach meinen Versuchen durchaus keinen irgendwie bemerkbaren Einfluss auf diese Erscheinungen zu besitzen. Selbst die Application der zehnfachen Giftmenge bedingt jetzt weder eine deutlich wahrnehmbare Verlangsamung der Herzpulsationen, noch auch ein schliessliches Sistiren derselben. Diese Veränderung der Herzfunction stimmt in auffälligster Weise mit den Erscheinungen überein, die von Traube zuerst an dem Nicotinherzen beobachtet sind und von allen späteren Forschern erwähnt werden und deren Ursache hier wie dort sehr schwer zu deuten ist.

Anwendung sehr kleiner Gaben von ½—1 Milligramm scheinen weder auf die Frequenz der Herzcontractionen noch auf die Kraft derselben einen Einfluss zu besitzen und es gelang mir nie, durch kleine Giftmengen einen kurzen diastolischen Herzstillstand hervorzurufen, wie Truhart und Schmiedeberg ihn bei Application kleiner Gaben Nicotin erhielten.

Ich muss noch hervorheben, dass die vorausgegangene Vagusdurchschneidung auf den Verlauf der oben beschriebenen Erscheinungen durchaus ohne Einfluss bleibt.

Der Vagus verliert sehr bald nach Beibringung von Sparteïn

seine elektrische Erregbarkeit. Es ist dies eine Wirkung, die sehr bald und mit grosser Regelmässigkeit eintritt, und es muss noch bemerkt werden, dass selbst verhältnissmässig kleine Gaben von ½ bis 1 Milligramm, die sonst die Herzfunctionen nicht wesentlich alteriren, diese Wirkung auf den Vagus besitzen. Bei allen meinen in dieser Richtung angestellten Versuchen prüfte ich zunächst den Vagus auf seine elektrische Erregbarkeit und erhielt immer den erwarteten diastolischen Stillstand. Sehr bald nach Application des Giftes brachte jedoch die Vagusreizung nur noch Verlangsamung der Herzschläge hervor und schliesslich blieb sie ganz ohne Einfluss auf die Frequenz der Herzcontractionen.

Folgende Versuche mögen als Beweis der eben beschriebenen Erscheinungen dienen.

Die zu dem Versuche benutzten Frösche wurden in der Rückenlage fixirt. Das Herz wurde nach Abtragung der Haut und des Sternums freigelegt. Es wurde auch ein Theil der Clavicula und die darüber gelegenen Hals- und Brustmuskeln entfernt, um so das Herz und die Vorhöfe gut überblicken zu können. Darauf der Vagus, soweit als möglich, am Halse freigelegt und in die Schlinge gebracht. Zur Prüfung der elektrischen Erregbarkeit diente der Dubois-Reymond'sche Schlittenapparat. Die Application des Giftes geschah vermittelst einer graduirten Injectionspipette unter die Haut des Oberschenkels.

Versuch 7.

Uhr	Min.	Herzschl. in 15 Sec.	
10	15	12—13	
10	20	12	Injection von 4 Milligramm Sparteïn.
10	22	—	Vagusreizung bringt einen Stillstand von kurzer Dauer zu Wege.
10	25	8—9	Durch Vagusreizung kann nur noch eine unbedeutende Verlangsamung erzielt werden.
10	28	11—12	
10	30	12	Es tritt bei Reizung des Vagus keine Verlangsamung der Herzcontractionen mehr ein.
10	40	11	
10	50	9—10	
11	5	8—9	Die Herzcontractionen sind schwach; das Herz wird während der Diastole nicht durch das hineinströmende Blut gefüllt und roth gefärbt.
11	20	7—8	

Von jetzt wurde im Verlauf einer Stunde keine Verlangsamung mehr bemerkt.

Versuch 8.

Uhr	Min.	Herzschl. in 15 Sec.	
4	13	12	
4	15	—	Injection von 2 Milligramm Sparteïn.
4	19	10—11	Vagusreizung (bei 19 Mm. Rollenabst.)
4	23	11—12	Vagusreizung (bei 14 Mm. Rollenabst.)
4	26	11	Injection von 6 Milligramm Sparteïn.
4	40	9—10	Das Herz ist blutleer; der Ventrikel hat ein röthlich-graues Ansehen angenommen.
4	50	—	Injection von 10 Milligramm Sparteïn.
5	5	8—9	

Hier wurde der Versuch abgebrochen, da weiterhin keine Veränderung der Frequenz der Herzschläge beobachtet wurde.

Bei einem Versuch an einem Hunde wurden dieselben Erscheinungen beobachtet; auch hier wurde der Vagus durch Application von Sparteïn in seinen Functionen so beeinträchtigt, dass schliesslich durch Reizung desselben weder Stillstand noch Verlangsamung der Herzcontractionen zu Wege gebracht wurde.

Versuch 9. Ein mittelgrosser Hund wird geknebelt und auf einem Tisch an allen 4 Extremitäten in der Rückenlage aufgebunden. Hierauf wird auf der rechten Seite der Vagus freigelegt und isolirt. Fortgesetzte Vagusreizung ruft bei 21 Ctm. Rollenabstand Stillstand von 35 Secunden hervor.

Uhr	Min.	Herzcontr. in 15 Sec.	
3	45	18—19	
3	46	19	
3	55	—	Injection von 0,15 Gramm Sparteïn in eine Schultervene.
4	6	25—26	
4	7	—	Fortgesetzte Vagusreizung bedingt Stillstand von 20 Secunden.
4	10	—	Fortgesetzte Vagusreizung (bei 21 Ctm. Rollenabstand) bedingt Stillstand von 5 bis 6 Secunden Dauer.
4	11	27	
4	14	—	Durch Vagusreiz (bei 21 Ctm. Rollenabst.) wird kein Stillstand des Herzens erlangt.
4	16	15—16	Es erfolgt erhebliche Pulsverlangsamung durch Vagusreizung (bei 19 Ctm. Rollenabst.)
4	19	25	
4	20	—	Injection von 0,1 Gramm Sparteïn in eine Vene des Oberschenkels.
4	25	20—22	Vagusreizung (bei 19 Ctm. Rollenabst.)
4	29	24—26	Vagusreizung (bei 14 Ctm. Rollenabst.)
4	35	25—26	Vagusreizung (bei 10 Ctm. Rollenabst.)
1	40	—	Die Respirationsbewegungen werden immer erschwerter und sistiren endlich ganz. Tracheotomie und Einleitung der künst-

Uhr	Min.	Herzcontr. in 15 Sec.	
			lichen Respiration. Die Herzcontractionen sind bedeutend schwächer geworden, lassen sich aber noch deutlich mit der Hand fühlen.
4	48	26	Vagusreizung (bei 6 Ctm. Rollenabst.)
5	3	24—26	Vagusreizung (bei 0 Ctm. Rollenabst.)

Es wurde noch etwa eine halbe Stunde die künstliche Respiration fortgesetzt; während dieser Zeit pulsirte das Herz regelmässig weiter mit einer Frequenz von 26—28 Schlägen. Vagusreizung bei allen Rollenabständen blieb ohne Einfluss auf die Frequenz der Pulse. Nach Aufhören der künstlichen Respiration geht das Thier in Folge der Lähmung der Respiration unter Convulsionen zu Grunde.

Es blieb jetzt noch die Frage zu entscheiden, auf welche Theile der Hemmungsvorrichtungen im Herzen das Sparteïn seine Wirkungen erstreckt. Es konnte einerseits eine Lähmung der Hemmungscentra selbst eingetreten sein, während andererseits die Möglichkeit vorlag, dass die Uebertragung des Reizes von dem Vagus aus auf die Hemmungscentra durch Lähmung besonderer Zwischenapparate verhindert war. Diese Frage war um so mehr geboten, als wir bereits mehrere Gifte kennen, die in dieser Hinsicht ein verschiedenes Verhalten zeigen. — Wir besitzen sowohl in dem Curare, Nicotin und Coniïn, als auch in den zu der Atropingruppe gehörigen Stoffen eine Reihe von Giften, nach deren Application durch Reizung des Vagus kein Herzstillstand mehr erzielt wird; und dennoch ist die Wirkung der oben angeführten Gifte keine identische; denn während nach Vergiftung durch Curare, Nicotin und Coniïn sowohl durch Sinusreizung, als auch durch Muscarin, welches die Hemmungscentra in hohem Grade erregt, ein Herzstillstand zu Wege gebracht wird, erhalten wir nach Beibringung der zur Atropingruppe gehörigen Gifte (Atropin, Hyoscyamin), weder bei Sinusreizung noch bei Muscarinvergiftung diesen Stillstand.

Von dem Sparteïn durfte in dieser Beziehung aus naheliegenden Gründen ein dem Nicotin und Coniïn analoges Verhalten erwartet werden. Dennoch ergab sich bei der Prüfung das Gegentheil, indem sich das Sparteïn in seinen Wirkungen auf die Hemmungsapparate des Herzens dem Atropin anschliesst, wie die folgenden Versuche darthun.

Versuch 10. Ein Frosch wird in der Rückenlage aufgebunden; das Herz und der Vagus werden freigelegt. Sowohl bei Vagusreizung, als auch bei Sinusreizung (bei 20 Ctm. Rollenabstand) tritt langdauernder diastolischer Stillstand ein. —

Uhr	Min.	Herzschl. in 15 Sec.	
10	10	13	
10	12	—	Injection von 4 Milligramm Sparteïn.
10	15	12—13	
10	20	9—10	Vagusreizung (bei 20 Ctm. Rollenabst.)
10	25	12	während der Vagusreizung.
10	27	—	Sinusreizung (bei 20 Ctm. Rollenabst.) bedingt keinen Stillstand.
10	30	—	Sinusreizung (bei 12 Ctm. Rollenabst.) ruft einen Stillstand von 45 Secunden Dauer hervor.
10	35	9—10	Sinusreizung (bei 12 Ctm. Rollenabst.) bedingt keinen Stillstand mehr.
10	50	—	Sinusreizung bei allen Rollenabständen und selbst bei übereinander geschobenen Rollen ist erfolglos. —

Versuch 11. Ein Frosch ist in der Rückenlage aufgebunden; das Herz und der Vagus werden freigelegt. Sinusreizung (bei 25 Ctm. Rollenabstand) bedingt jedesmal deutlichen Stillstand.

Uhr	Min.	Herzschl. in 15 Sec.	
11	3	12—13	
11	6	—	Injection von 2 Milligramm Sparteïn unter die Haut des Oberschenkels.
11	10	12—13	
11	15	—	Bei Vagusreizung entschiedene Verlangsamung; bei Sinusreizung deutlicher Stillstand.
11	19	10—11	Vagusreizung.
11	25	—	Sinusreizung (bei 20 Ctm. Rollenabstand) bedingt keinen Stillstand.
11	30	11—12	
11	35	10,9,9	Bei Sinusreizung (16 Ctm. Rollenabstand) unbedeutende Verlangsamung.
11	40	—	Sinusreizung (bei 12 Ctm. Rollenabstand) erfolglos.
11	55	—	Vom Sinus aus kann durch die stärksten Ströme weder Stillstand noch Verlangsamung erzielt werden.

Andere in derselben Weise angestellte Versuche ergaben gleichfalls das Resultat, dass nach Application des Sparteïns durch elektrische Reizung von dem Sinus aus kein diastolischer Herzstillstand mehr erhalten werden kann. Es liess sich daher annehmen, dass der durch das Muscarin bedingte Herzstillstand auch durch das Sparteïn, wie durch die zur Atropingruppe gehörigen Gifte aufgehoben wird.

Die folgenden Versuche bestätigten diese Annahme vollkommen.

Versuch 12. Ein Frosch wird in der Rückenlage fixirt; das Herz wird freigelegt.

Uhr	Min.	Herzschl. in 15 Sec.	
5	22	12	Injection von 1/10 C.-C. Muscarinlösung.
5	24	—	Diastolischer Herzstillstand.
5	30	—	Nach stetigem Andauern des Stillstandes Injection von 6 Milligramm Sparteïn.
5	37	—	Eine Contraction am Ventrikel sichtbar.
5	39	—	Die Contractionen, die sich zuerst in längeren Pausen am Ventrikel zeigten, beginnen auch an den Vorhöfen.
5	42	5—6	
5	47	7	
5	52	7—8	
5	55	7—8	

Der Versuch wird beendet, da sich weiter keine Veränderung der Herzcontractionen zeigte.

Versuch 13. Anordnung wie beim vorigen.

Uhr	Min.	Herzschl. in 15 Sec.	
3	15	12—13	
3	16	—	Injection von 1/10 C.-C. Muscarinlösung.
3	19	—	Herzstillstand in der Diastole.
3	23	—	Injection von 8 Milligramm Sparteïn.
3	29	—	Contraction am Ventrikel bemerkbar.
3	31	—	Contraction der Vorhöfe.
3	34	4	
3	40	5—6	
3	45	6—7	
3	50	7	Es werden 3 Milligramm Atropin injicirt, die jedoch keine Beschleunigung der Herzcontractionen hervorrufen.
4	5	—	Versuch beendet. —

Auch in umgekehrter Weise wurden Versuche angestellt, indem ich zuerst Sparteïn injicirte und darauf nach eingetretener Wirkung desselben das Muscarin zur Anwendung brachte. Bei Application kleiner Sparteïndosen von 2—3 Milligramm wird durch das Muscarin noch bisweilen Verlangsamung, aber nie Stillstand bewirkt; bei Injection von 8—10 Milligramm dagegen bleibt das Muscarin auf die Frequenz der Herzschläge völlig ohne Wirkung. Es sind daher die zur Hervorbringung der Lähmung der Hemmungsapparate erforderlichen Gaben bei dem Sparteïn verhältnissmässig sehr grosse. Während die Grenze für diese Wirkung bei dem Atropin etwa bei 1/200 Milligramm liegt, sind von dem salzsauren Sparteïn erst Mengen von 5—6 Milligramm genügend, um eine Lähmung zu erzeugen, bei der weder durch Sinusreizung noch durch Muscarin eine Hemmungswirkung auf das Herz hervorgebracht werden kann. Dagegen scheint die Reizung des Vagusstammes schon nach Beibringung von

1—2 Milligramm Sparteïn erfolglos zu bleiben, während das Muscarin in solchen Fällen wenigstens Verlangsamung der Herzschläge bedingt.

Eine Beschleunigung der Herzschläge bei Reizung des Vagus nach eingetretener völliger Lähmung der Hemmungsfasern des letztern, wie sie bei dem Nicotin regelmässig sich einzustellen pflegt, liess sich bei dem Sparteïn nur in wenigen Fällen beobachten. Doch lässt sich nicht bestimmen, worauf dieses häufige Ausbleiben der Beschleunigung beruht.

Folgendes Beispiel mag als Beleg dafür dienen, dass auch bei der Sparteïnvergiftung nach Vagusreizung diese Frequenzsteigerung der Herzschläge in manchen Fällen zur Beobachtung kommt.

Versuch 14. Ein Frosch wird in der Rückenlage fixirt; das Herz wird freigelegt; der Vagus freipräparirt und in die Schlinge gebracht.

Uhr	Min.	Herzschl. in 15 Sec.	
10	15	12	
10	17	—	Injection von 4 Milligramm Sparteïn.
10	25	11	
10	40	9—10	
10	42	10	Vagusreizung (bei 12 Ctm. Rollenabstand). Dauer der Reizung 15 Secunden.
10	43	11, 12, 13, 12	
10	44	11	
10	45	10	
10	46	10—11	Vagusreizung (bei 12 Ctm. Rollenabstand). Dauer der Reizung 20 Secunden.
10	47	11, 12, 13, 13	
10	48	12	
10	50	10, 9, 10	Versuch beendet.

Schlussbemerkungen.

Ueberblicken wir die gewonnenen Resultate der vorliegenden Untersuchungen, so ergiebt sich, dass sich das flüchtige Alkaloid des Spartium scoparium hinsichtlich seiner Wirkungen auf den thierischen Organismus den beiden anderen flüchtigen und pharmakologisch näher studirten Alkaloiden des Pflanzenreichs in vielfacher Weise analog verhält. Dass es hierin dem Coniïn näher steht, liess sich bereits von vorn herein durch die geringe Differenz der chemischen Zusammensetzung annehmen.

Es scheint geboten, zum Schluss der besseren Uebersicht wegen in kurzen Worten die hauptsächlichsten Ergebnisse der oben dargestellten Versuche nochmals zusammenzufassen, wobei sich Folgendes feststellen lässt.

1) Das Sparteïn beeinträchtigt sowohl bei Fröschen, soweit sich dieses beurtheilen lässt, als auch bei Säugethieren die Gehirnthätigkeit und kann daher gewissermassen als Narcoticum betrachtet werden; es ist aber diese Wirkung auf das Gehirn keine sehr intensive, da selbst bei den höchsten Graden der Vergiftung kein völliges Schwinden des Bewusstseins beobachtet wird.

2) Das Sparteïn besitzt starke Giftwirkungen auf das Rückenmark, dessen Reflexthätigkeit es namentlich in hohem Grade herabsetzt.

3) Das Sparteïn lähmt die motorischen Nerven, die nach Application einer grösseren Gabe des Giftes ihre elektrische Erregbarkeit völlig einbüssen.

4) Durch das Sparteïn wird in kurzer Zeit und nach verhältnissmässig kleinen Gaben die elektrische Erregbarkeit des Vagus aufgehoben, so dass durch Reizung desselben kein hemmender Einfluss auf die Herzbewegungen mehr ausgeübt werden kann. In grösseren Gaben jedoch lähmt es die Hemmungscentra selbst, so dass weder durch Sinusreizung noch durch Muscarin ein diastolischer Herzstillstand hervorgerufen wird.

5) Bei der Sparteïnvergiftung scheint der Tod bei Säugethieren durch eine Lähmung des Respirationscentrums bedingt zu sein und durch Anwendung der künstlichen Respiration lässt sich das Leben der vergifteten Thiere längere Zeit hindurch erhalten.

Strassburg, im Juni 1873.

XXII.

Zur experimentellen Bearbeitung der Cholerainfectionsfrage.

Von

Dr. med. Gustav Wolffhügel,

Assistent am Laboratorium für Hygiene in München.

Seit 1832 ist man nach dem Vorgange von Magendie bemüht, die Frage über die Ansteckungsfähigkeit der Choleraausleerungen auf dem experimentellen Wege zu lösen. Jede Choleraepidemie bereicherte die Literatur mit neuen Studien in dieser Richtung, ohne dass damit eine endgültige Entscheidung erzielt worden wäre; es stehen Magendie, J. Meyer, Thiersch, Lindsay, Charcellay, Crocq, Legros und Goujon, Leyden, Burdon-Sanderson, Thudichum, Budner, Popoff mit positiven Resultaten einem numerisch nicht schwächeren Lager von Forschern gegenüber, welche auf Grund ihrer Versuche die Uebertragbarkeit leugnen (Namias, Borsani, Semmola, Freschi, Calderini, C. Schmidt, Guttmann, Guttmann und Baginsky, Bartholow, Woodmann und Heckford, Stockvis, Snellen und Miller, Goldbaum, Levis und Cunningham). Die Untersuchungen von C. O. Weber, Stich, Schweninger u. A. mahnten zu grosser Vorsicht wegen der Schwierigkeit an Thieren sichere Kriterien zu finden zwischen Cholera und Vergiftung mit putriden Stoffen; doch gelang es Popoff mit seinen im Jahre 1872 veröffentlichten experimentellen Studien durch Anbahnung einer sorgfältigen differentiellen Diagnose uns aufzumuntern, die Cholerainfectionsfrage auf dem vielversprechenden, wenn auch noch ungeebneten Felde der experimentellen Pathologie mit mehr Vertrauen zu bearbeiten. Andererseits haben wir den Fehler zu beklagen, dass man von der experimentellen Pathologie ungeduldig die Lösung mancher

Frage verlangte, ehe man als festen Unterbau für diesen Weg der Forschung die vergleichende Pathologie genügend studirt hatte. Die populär gewordenen klinischen Begriffe Typhus, Cholera haben sich in die Thierheilkunde eingeschlichen, die Thierärzte versichern uns, wenn wir fragen, es gebe einen Typhus und eine Cholera unter den Thieren, während die Mehrzahl der in der vergleichenden pathologischen Anatomie Erfahrenen sich mindestens höchst reservirt über das Vorkommen des Typhoids und der Cholera als Thierkrankheiten ausspricht. Das Wenige, was ich in der Literatur seit 1832 finden konnte, ist hier zusammengestellt.

1. Nach von Hildenbrand*) waren 1831 und 1832 bei jenen heftigen Choleraepidemien in Oesterreich (Galizien, Ungarn) nicht nur die Pflanzen erkrankt, sondern auch die Hausthiere, selbst Wild und Fische, von einer verheerenden Seuche ergriffen. Vor der Cholera (1830) herrschte übrigens schon eine Viehseuche; im Januar 1831 trat zur Zeit der Akme der Choleraepidemie beim Hornvieh mit der Cholera eine typhöse Ruhr auf.

2. Während der ersten Choleraepidemie in mehreren Kreisen Galiziens starben zum Theil Hunde und Katzen, welche die Auswurfstoffe der Kranken verzehrt hatten, unter choleraähnlichen Symptomen, zum Theil trugen sie keinen Nachtheil davon.

3. In Polen kam es (1831) vor, dass ein Hund, der die Dejectionen seines cholerakranken Herrn gefressen hatte, verendete und die für Cholera charakteristischen Veränderungen im Darm zeigte**), und 1849 soll

4. in England von einem cholerakranken Hunde eine Uebertragung auf einen Menschen stattgefunden haben, der dann an Cholera starb.

5. giebt Hering***) an, dass Otto in Breslau einen ähnlichen Fall wie Nro. 3 beobachtet habe.

6. Auch Meyer†) konnte ein analoges Factum constatiren, nach welchem unter gleichem Einflusse ein Hund am nämlichen Tage noch verendete, und sich bei der von Hertwig gemachten Autopsie im Darm reiswasserartige Flüssigkeit und starke Injection fand, die Peyer'schen Plaques waren theilweise stärker geschwellt, von injicirten Gefässnetzen umgeben, das Blut schwarz eingedickt.

---

*) Von Hildenbrand, Ueber das gleichzeitige Erkranken der Thiere und Pflanzen zur Zeit herrschender Epidemien, besonders der epidemischen Cholera. Schmidt's Jahrbb. 1839, 22. Bd. 154, Spplbd. III. 128.

**) Oesterr. med. Jahrbb. Bd. 18. S. 240.

***) Hering, Spec. Pathologie für Thierärzte 1849. S. 369.

†) Virchow's Archiv f. p. Anat. Bd. 4. S. 40.

7. Nach Radcliffe*) wurden 1842 die Schweine von einer Krankheit befallen, welche man die irische Cholera nannte.

8. Renault**) (d'Alfort) zeigte 1851, dass die choleraartige Erkrankung unter den Vögeln und Kaninchen in Hühnerhöfen, welche 1832 und 1839 herrschte, durch Einimpfen von Blut, Galle, Augenflüssigkeit etc. übertragbar war, nur gelang die Infection nicht durch Einführung dieser Flüssigkeiten in den Magen. Später wies er experimentell nach, dass diese Krankheit, Thiercholera genannt, sich nicht nur von Vogel auf Vogel, oder von Vogel auf Kaninchen und umgekehrt übertragen liess, sondern auch von diesen Gattungen auf Ziege, Pferd und Hund.

9. Nach Rothamel***) bekamen zur Zeit der Cholera Hühner und Enten Durchfall, Tauben crepirten, Raben wurden todt unter den Bäumen gefunden und verliessen kleinere Vögel den Cholerabezirk. Blösch in Aarau machte dieselbe Beobachtung, Sperlinge und Schwalben verschwanden, die Bienen blieben in ihren Stöcken, die Raben zogen sich über die Aar zurück.

10. Dausse†) hat in Grenoble zur Zeit der Cholera keine Schwalbe gesehen, auch

11. Charneau††) erwähnt in seiner Dissertation das Verschwinden der Schwalben. (Uebrigens giebt der Jahresbericht nicht an, zu welcher Jahreszeit dieses geschah; das Original steht mir nicht zu Gebot. —)

12. Nach Le Coeur†††) verliessen Staare, Schwalben und Krähen die Thürme des Hôtel dieu zu Caën und kamen erst nach der Epidemie wieder.

13. Mistler*†) erzählt, dass 1854 in Châtenois alle kleineren Vögel den Ort verliessen und man eine grosse Zahl derselben in den benachbarten Weinbergen und Wäldern todt fand.

14. Nach Liegey*††) hat in Rambersvilliers sowohl Cholera als Meningitis cerebrospinalis mehrere Pferde befallen unter den Symptomen von Anurie, Borborygmi, Diarrhöe, rascher Abmagerung, grosser Empfindlichkeit in der Lendengegend.

---

*) The Times. 7. April 1857. — The Lancet. 1866. S. 601.

**) Bulletins de l'Acad. de Méd. S. du 10 V. 1851. — Journal de l'anat. et de la phys. 1867, 30.

***) Deutsche Klinik 1855. 7, 8, 9. } Schmidt's Jahrbb. Bd. 88. S. 256.
†) Gazette hebd. 1854. 160. }

††) Canstatts Jahrb. 1858. IV. 161 und ff.

†††) und *†) Schmidt's Jahrb. Bd. 88. S. 256.

*††) L'Union. Oct. 1853 — Schmidt's Jahrbb. 1853. V. 79. S. 248.

15. Ein Chimpanse im zoologischen Garten zu Antwerpen wurde unter Krämpfen, Reiswasserstühlen, allgemeiner Hautkühle, sehr schwachem Pulse von Cholera befallen; es gelang ihn mit Sinapismen und Laudanum nach 3 Tagen wieder herzustellen.*)

16. Lindsay**) meint in Europa werden von Cholera oder Choleraoid die Hausthiere (Pferd, Hornvieh, Schwein, Hund, Katze Geflügel) befallen und citirt

17. Dick's***) Beschreibung einer Choleraseuche unter den Fuchshunden von East-Lothian, welche man Anfangs (vor der durch Thompson vorgenommenen Analyse) für eine Mineralvergiftung hielt. Die ganze Meute war bei Beginn der Jagdsaison nicht lange nach der Fütterung und einem anstrengenden Jagdtage, woran die Thiere noch nicht gewöhnt waren, erkrankt. Dick nahm an, dass die prädisponirende Ursache die Herbstzeit und die Schwüle des Tages war — Umstände, welche choleraartige Erkrankungen begünstigen, während das gewöhnliche Futter unter diesen ungünstigen Bedingungen bei der verschlechterten Digestivkraft des Magens wie Gift wirkte.

18. Im Retiro zu Madrid sind unter Choleraerscheinungen nach übereinstimmender Aussage der Veterinärärzte dieses Instituts ein Tiger, ein Panther und ein Adler verendet.†)

19. Semmer††) in Dorpat beobachtete während einer Choleraepidemie an einem Füllen und an einem Hunde choleraartige Erscheinungen. Das Füllen hatte schon längere Zeit an Durchfall gelitten, war plötzlich schwer erkrankt und crepirt. In der Bauchhöhle fand man peritonitische Veränderungen, der Darm war an einzelnen Stellen von gelber Farbe, die Intestinalschleimhaut geröthet und geschwellt, infiltrirt und mürbe, mit gelblichen schleimigen Massen belegt. Der Darminhalt von gelblich-weisser Farbe, dünnbreiig, enthielt zahlreiche abgestossene Epithelzellen, farblose Blutkörperchen, Reste genossener Milch, zahlreiche gelbe Cysten und Sporen, freie Sporen und Micrococcen, welche alle mit den bei Cholera gefundenen Sporen übereinstimmen. Die gelben Stellen des Darmes sind des Epithels vollständig beraubt, diphtheritische Zerstörungen mit infiltrirten Vibrionen und Micrococcen. „Hier war

*) Med. Presse Nov. 1853. Schmidt's Jahrbb. Bd. 79. S. 218.

**) The Lancet 1866. S. 601. In dieser Mittheilung bezweifelt Lindsay selbst den Werth seiner eigenen Versuchsresultate.

***) Edinburgh Evening Courant, Dec. 20. 1862.

†) Galignani's Messenger, Oct. 1865. — The Lancet 1866. S. 601.

††) Oesterr. Vierteljahrsschr. Bd. 36. S. 175.

wahrscheinlich zum ursprünglichen Magendarmkatarrh nebst Peritonitis Cholera hinzugekommen.“ Der Hund war an Erbrechen und Durchfall plötzlich erkrankt und bald verendet. In der Bauchhöhle war Entzündung der Serosa, der Magen grünblau, enthielt Massen, welche aus Schleim, Epithelzellen und Amylum bestanden. Im Dünndarm fand sich nur wenig gelblich schleimiger Inhalt, im Mastdarm gelbe zähschleimige Masse in grosser Menge. Die Schleimhaut des Magens und Dünndarms erscheint rosaroth geschwellt, infiltrirt, mit dunkelgerötheten hyperämischen Massen durchsetzt und mit gelbbraunen Micrococcen imprägnirt, im Schleim des Dünndarmes sind freie Micrococcen, Epithel und mit farblosen Blutkörperchen übereinstimmende Zellen; in den gelben Massen des Dickdarms zahlreiche Micrococcen und den Choleracysten ähnliche Gebilde.

20. Die bayerische Choleracommission*) sprach sich sub 49 über das Verhalten der Hausthiere während der Epidemie dahin aus, dass die bisher bekannt gewordenen Thatsachen in Betreff einer gleichzeitigen Erkrankung der Thiere noch so wenig zahlreich und noch so mangelhaft beobachtet sind, dass bestimmte Folgerungen hieraus nicht gezogen werden können.

21. Auch Snellen und Miller**) geben ausdrücklich an, dass sie an keinem jener Thiere in oder bei Wohnungen, in welchen die Cholera wüthete, haben Choleraerscheinungen beobachten können.

Ich habe gehofft, dass das Verhalten der Thiere während der Choleraepidemie Aufnahme in den Untersuchungsplan der Reichscholeracommission finden werde, und nun, da man davon abgesehen hat, drängt es mich, sowohl auf die Dürftigkeit der seitherigen Beobachtungen als auch auf den Werth dieser vergleichenden pathologischen Studien aufmerksam zu machen. Solange nicht constatirt ist, dass die Versuchsthiere unter ähnlichen Bedingungen wie der Mensch für die Agentien der Cholera empfänglich sind, scheint mir der Werth jeder experimentellen Bearbeitung der Infectionsfrage illusorisch, zumal selbst positive Resultate bei der zur Zeit noch unsicheren differentiellen Diagnose nicht beweiskräftig genug sind. Erkranken aber wirklich Thiere gleichzeitig in der Art, dass wir einen Connex der Epizootie mit der Choleraepidemie vorurtheilsfrei annehmen dürfen, so ist es dringend geboten, die Krankheitssym-

*) Hauptbericht über die Choleraepidemie des Jahres 1854 im Königreich Bayern, redigirt von Martin. München 1857.

**) Nederl. Arch. voor Genees- en Naturkunde 1867. — Virchow's Jahresb. 1867. II. 238.

ptome bei jeder einzelnen Thierspecies für die Beurtheilung unserer Versuche zu studiren, da das Krankheitsbild bei verschiedenen Thierarten wohl ein verschiedenes sein wird.

Der Infectionsversuch müsste meines Erachtens auf choleraimmunem Boden unter Nachahmung der vermuthlichen Infectionsweise geschehen, unsinnig grosse Dosen wären zu vermeiden und an möglichst vielen Thieren zu experimentiren, indem auch beim Menschen die Prädisposition eine relativ geringe ist. Ohne für die bekannte Vorbereitung der Versuchsthiere nach Lindsay zu schwärmen, finde ich es rathsam, dieselben vor dem Versuch hungern zu lassen, um die physiologische Schwellung der Darmfollikel ausschliessen zu können.

Die jetzige Epidemie bietet uns Gelegenheit, die Thiere in den Kreis unserer Beobachtung zu ziehen, um endlich mit mehr Zuversicht als seither die reichlichen Erfahrungen, welche man aus der Uebertragbarkeit von Rotz, Milzbrand, Hundswuth und Blattern gewonnen hat, bei der experimentellen Bearbeitung der Cholerainfectionsfrage verwerthen zu können.

Meine über die Münchener Epidemie bis jetzt gemachten Erhebungen sprechen entschieden gegen das Miterkranken der Thiere, welche in oder bei Wohnungen von Cholerakranken leben; nach den Aufzeichnungen der Kgl. Thierarzneischule war zur Zeit der Epidemie der Krankenstand im Allgemeinen ein geringer.

München, 15. September 1873.

XXIII.

Ueber das Verhalten einiger aromatischen Verbindungen im Thierkörper

von

Leon von Nencki.

Die Erforschung des Verhaltens der aromatischen Verbindungen im Thierkörper, die in letzter Zeit mehrfach Gegenstand der Untersuchung war, gewinnt immer mehr an Interesse. Es wird auf Grund der bisher vorhandenen Thatsachen nicht allein die Gesetzmässigkeit hinsichtlich der Oxydation der aromatischen Körper im Thierleibe festgestellt, sondern auch neue Gesichtspunkte über die Umsetzung auch der Fettkörper im thierischen Organismus gewonnen, und die Art der Oxydation derselben wird bei weiterer Vervielfältigung der Thatsachen, die auf exactem analytischen Wege gewonnen werden, klar hervortreten.

Ich glaube desshalb, dass die vorliegenden Versuche, anscheinend ohne praktische Bedeutung, lediglich von theoretischem Gesichtspunkte aus unternommen, doch nicht ohne Werth sein dürften.

Nach den Versuchen von O. Schultzen und M. Nencki*) wurden die dem Organismus in der Nahrung zugeführten fetten Amidosäuren: Leucin, Glykokoll in kurzer Zeit in Form von Harnstoff ausgeschieden. Ein ganz anderes Verhalten zeigte das Acetamid ($CH_3-CO-NH_2$), welches, dem Organismus auch in grösseren Dosen zugeführt, vollständig unverändert im Harne erscheint. Auf Grund dieses Verhaltens ist von den genannten Autoren der Satz aufgestellt worden: dass wohl sämmtliche Amide der fetten Reihe ohne jede weitere Veränderung den Organismus verlassen. Es war von Interesse festzustellen, ob die aromatischen Amide ein ähnliches Ver-

*) Zeitschrift für Biologie. VIII. S. 124.

halten zeigen würden. Ich wählte zu dem Zwecke das Benzamid, welches genau in dem Verhältniss zur Benzoësäure, wie das Acetamid zur Essigsäure steht.

$CH_3-CO-OH$.	$CH_3-CO-NH_2$
Essigsäure.	Acetamid.
$C_6H_5-CO-OH$.	$C_6H_5-CO-NH_2$
Benzoësäure.	Benzamid.

Das zu den Versuchen benutzte Benzamid habe ich nach dem von Gerhardt*) angegebenen Verfahren dargestellt. Benzoylchlorür wurde mit überschüssigem kohlensauren Ammonium in einem Mörser zerrieben und zur Vervollständigung der Reaction einige Zeit auf dem Wasserbade erwärmt, sodann, um den gebildeten Salmiak zu entfernen, mit kaltem Wasser versetzt. Das reichlich abgeschiedene Benzamid wurde durch ein einmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser in chemisch reinem Zustande erhalten. Eine Stickstoffbestimmung führte zu folgendem Resultate:

0,3565 der Substanz gaben mit Kupferoxyd und vorgelegtem metallischen Kupfer verbrannt 38 C.-C. N bei 16° C. und 716 Mm. Barometerstand.

Versuch	Theorie
N 11,47 %	$C_6H_5-CO-NH_2$ N 11,57 %

Ich will hierbei bemerken, dass der Schmelzpunkt des Benzamids nicht, wie von Gerhardt angegeben, bei 115° C., sondern, wie ich wiederholt bestimmt habe, bei 126,5 liegt. Nachdem ich mich durch Versuche an Hunden von der Unschädlichkeit des Präparates überzeugt hatte, nahm ich selbst in refracta dosi täglich 5,5 Gramm von der Substanz ein. Der zur Syrupconsistenz eingedampfte Harn wurde mit Alkohol gefällt. Der Rückstand nach dem Verdunsten des alkoholischen Filtrates mit verdünnter SO_4H_2 angesäuert und mit Aether extrahirt. Der abdestillirte Aether hinterliess eine krystallinische Masse, die unter dem Mikroskope die für die Hippursäure charakteristischen monoklinischen Prismen zeigte. Nach zweimaliger Krystallisation aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle wurde die Substanz über SO_4H_2 bis zu constantem Gewichte getrocknet und der Analyse unterworfen. —

0,2953 der Substanz wie oben verbrannt ergab 18,5 C.-C. N bei 13,5 T. und 719 Mm. Barometerstand.

Versuch	Theorie
N 7,00 %	$C_9H_9NO_3$ N 7,82 %

*) Lehrbuch d. org. Chemie. 3. Bd. S. 296.

Das geringe Deficit in dem gefundenen N erklärt sich wohl aus dem Umstande, dass ein kleiner Theil der Hippursäure sich in Benzoësäure und Glykokoll umsetzte.

Es ist demnach das Verhalten eines aromatischen Säureamids durchaus von dem des Acetamids verschieden. Ohne Zweifel wird das Benzamid in den alkalischen Säften unter Aufnahme von H_2O in Ammoniak und Benzoësäure gespalten, welche letztere dann als Hippursäure ausgeschieden wird.

Von besonderem Interesse war mir das Verhalten im Organismus der Kohlenwasserstoffe von der empirischen Zusammensetzung $C_{10}H_{16}$, welche unter dem allgemeinen Namen der Terpene zusammengefasst werden. Die bis dahin mit gewöhnlichem Terpentinöl angestellten Versuche haben allerdings zu keinem Resultate geführt. Man konnte indessen annehmen, dass dies wohl durch die Unreinheit des Präparates, als welches das käufliche Terpentinöl aufzufassen ist, bedingt war. Ich beschloss daher diese Versuche mit reinem Kohlenwasserstoffe von der Zusammensetzung $C_{10}H_{16}$ zu wiederholen. Die Arbeiten von Barbier*) Oppenheim**) und Kekulé***) machen es in hohem Grade wahrscheinlich, dass die verschiedenen Terpene Hydrüre des Cymols sind, da es den genannten Chemikern gelang, Terpen in Cymol überzuführen.

Nach den Versuchen von M. Nencki und E. Ziegler†) wird aber das Cymol (also ein Methyl-Propyl-Benzol) im Organismus zu Cuminsäure oxydirt. Es war daher unter der Voraussetzung, dass das Terpen ein Bihydro-Cymol $\left(C_6H_6 < {C_3H_7 \atop CH_3}\right)$ ist, wahrscheinlich, dass das letztere im Organismus zu Bihydro-Cuminsäure $\left(C_6H_6 < {C_3H_7 \atop COOH}\right)$ umgewandelt wird.

Ein Kilo des aus der hiesigen pharmakognostischen Sammlung stammenden Terpentinöls von Abies pectinata Dec., welches ich der Freundlichkeit des Herrn Professor Flückiger verdanke, wurde zunächst mit überhitztem Wasserdampf überdestillirt. Das ölige Destillat mit etwas Kalihydrat geschüttelt, über Chlorcalcium getrocknet und im CO_2-Strom rectificirt. Der grösste Theil des Destil-

---

*) Berichte d. deutschen chem. Gesellschaft V. S. 215.
**) ibid. S. 94 und 628.
***) ibid. VI. S. 437.
†) ibid. V. S. 749.

lates eine constant [illegible] Es war daher anzunehmen, dass die bei [illegible] übergehende [illegible] Kohlenwasserstoff C_6H_6 war, was auch durch die [illegible] wurde. — Die [illegible] haben mich [illegible] zu keinem positiven Ergebnisse geführt, [illegible] wie auch aus dem [illegible] Benzol [illegible] des Harnes mit [illegible]

[illegible]

zu [illegible] linge im Harne [illegible] Ver[illegible] Versuch, den [illegible] mit dem Mesitylen anstellte, bestätigte [illegible] —

Nach den [illegible] Versuchen von R. Fittig**) ist das aus dem Aceton durch Destillation mit concentrirter Schwefelsäure erhaltene Mesitylen [illegible] Benzol $C_6H_3(CH_3)_3$.
So giebt das Mesitylen beim Erhitzen mit Natronkalk oder Zinkstaub das Dimethylbenzol und bei der Oxydation mit verdünnter Salpetersäure wird es zunächst zu Mesitylensäure $C_6H_3(CH_3)_2COOH$ oxydirt, welche letztere beim Kochen mit Chromsäure schliesslich die dreibasische Trimesinsäure $C_6H_3(COOH)_3$ liefert. Das [illegible] von [illegible]

---

*) Reichert's und Du Bois-Reymond's Archiv [illegible]

**) R. Fittig, Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. [illegible]

Das geringe Deficit in dem gefundenen N erklärt sich wohl aus dem Umstande, dass ein kleiner Theil der Hippursäure sich in Benzoësäure und Glykokoll umsetzte.

Es ist demnach das Verhalten eines aromatischen Säureamids durchaus von dem des Acetamids verschieden. Ohne Zweifel wird das Benzamid in den alkalischen Säften unter Aufnahme von H_2O in Ammoniak und Benzoësäure gespalten, welche letztere dann als Hippursäure ausgeschieden wird.

Von besonderem Interesse war mir das Verhalten im Organismus der Kohlenwasserstoffe von der empirischen Zusammensetzung $C_{10}H_{16}$, welche unter dem allgemeinen Namen der Terpene zusammengefasst werden. Die bis dahin mit gewöhnlichem Terpentinöl angestellten Versuche haben allerdings zu keinem Resultate geführt. Man konnte indessen annehmen, dass dies wohl durch die Unreinheit des Präparates, als welches das käufliche Terpentinöl aufzufassen ist, bedingt war. Ich beschloss daher diese Versuche mit reinem Kohlenwasserstoffe von der Zusammensetzung $C_{10}H_{16}$ zu wiederholen. Die Arbeiten von Barbier*) Oppenheim**) und Kekulé***) machen es in hohem Grade wahrscheinlich, dass die verschiedenen Terpene Hydrüre des Cymols sind, da es den genannten Chemikern gelang, Terpen in Cymol überzuführen.

Nach den Versuchen von M. Nencki und E. Ziegler†) wird aber das Cymol (also ein Methyl-Propyl-Benzol) im Organismus zu Cuminsäure oxydirt. Es war daher unter der Voraussetzung, dass das Terpen ein Bihydro-Cymol $\left(C_6H_8<^{C_3H_7}_{CH_3}\right)$ ist, wahrscheinlich, dass das letztere im Organismus zu Bihydro-Cuminsäure $\left(C_6H_8<^{C_3H_7}_{COOH}\right)$ umgewandelt wird.

Ein Kilo des aus der hiesigen pharmakognostischen Sammlung stammenden Terpentinöls von Abies pectinata Dec., welches ich der Freundlichkeit des Herrn Professor Flückiger verdanke, wurde zunächst mit überhitztem Wasserdampf überdestillirt. Das ölige Destillat mit etwas Kalihydrat geschüttelt, über Chlorcalcium getrocknet und im CO_2-Strom rectificirt. Der grösste Theil des Destil-

---

*) Berichte d. deutschen chem. Gesellschaft V. S. 215.
**) ibid. S. 94 und 628.
***) ibid. VI. S. 437.
†) ibid. V. S. 749.

lates ging constant bei 163° C. über. Es war daher anzunehmen, dass die bei 163° C. übergehende Fraction reiner Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{16}$ war, was auch durch die Elementaranalyse bestätigt wurde — Die damit angestellten Fütterungsversuche haben mich indessen zu keinem positiven Ergebnisse geführt. Sowohl aus dem Hunde- wie auch aus dem menschlichen Harne erhielt ich nach der beim Benzamid angegebenen Methode, oder nach vorausgehender Fällung des Harnes mit basischem Bleiacetat, nur sehr geringe Mengen eines harzigen Productes, in welchem einzelne farblose Nadeln sich befanden, an deren Isolirung und Analyse aber bei der minimalen Menge der Substanz nicht zu denken war. Die sauer reagirende harzige Masse zersetzte die kohlensauren Salze. Es gelang indessen nicht, die Zink- oder die Bariumverbindung, trotz wiederholter Reinigung, in krystallinischem Zustande zu erhalten. Auch beim Zersetzen dieser Salze mit Säuren wurde stets nur ein harziges Oel abgeschieden, so dass nach vielfachen Versuchen die Hoffnung, irgend eine chemisch reine Substanz zu isoliren, aufgegeben werden musste.

O. Schultzen und B. Naunyn*) zeigten, dass das Toluol $(C_6H_5\ CH_3)$ im Organismus zu Benzoësäure und das Xylol $\left(C_6H_4<{CH_3 \atop CH_3}\right)$ zu Toluylsäure oxydirt wird, welche beide Säuren als Glykokollpaarlinge im Harne auftreten. — Es war demnach von vornherein wahrscheinlich, dass in einem dreifach substituirten Benzolabkömmlinge nur eine Seitenkette zu COOH oxydirt werde. Ein Versuch, den ich nach dieser Richtung hin mit dem Mesitylen anstellte, bestätigte vollkommen diese Ansicht. —

Nach den schönen Versuchen von R. Fittig**) ist das aus dem Aceton durch Destillation mit concentrirter Schwefelsäure erhaltene Mesitylen zweifellos ein trimethylirtes Benzol $C_6H_3{CH_3 \atop {CH_3 \atop CH_3}}$. So giebt das Mesitylen beim Erhitzen mit Natronkalk oder Zinkstaub das Dimethylbenzol und bei der Oxydation mit verdünnter Salpetersäure wird es zunächst zu Mesitylensäure $C_6H_3{COOH \atop {CH_3 \atop CH_3}}$ oxydirt, welche letztere beim Kochen mit Chromsäure schliesslich die dreibasische Trimesinsäure $C_6H_3{COOH \atop {COOH \atop COOH}}$ liefert. Das käuflich von Hrn.

*) Reichert's und Du Bois-Reymond's Archiv, Jahrg. 1867. Heft 3.
**) R. Fittig. Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 141. S. 129.

Dr. Trommsdorf in Erfurt als Mesitylen puriss. bezogene Präparat wurde aus einem Fractionirkölbchen destillirt. Die Flüssigkeit ging dann bis auf den letzten Tropfen constant bei 162 - 163 ° C. über. Nach Fittig siedet das reine Mesitylen bei 163 ° C. Es war danach kein Grund, an der Reinheit des Präparates zu zweifeln, und der Kohlenwasserstoff wurde ohne Weiteres zu den Fütterungsversuchen benutzt. Gleich wie vom Hunde- so auch vom Menschenkörper wird das Mesitylen mit Leichtigkeit zu Mesitylensäure oxydirt. Nach Genuss von 5,5 Gramm des Kohlenwasserstoffes erhielt ich aus dem Menschenharne 3 Gramm der rohen Säure, die, anfangs röthlich gefärbt, sich leicht durch Kochen mit Thierkohle entfärben liess. Die gereinigte Säure, mit metallischem Natrium geglüht und nach dem Auslaugen des Rückstandes mit Eisenoxyduloxyd und HCl versetzt, zeigte die für den Stickstoffgehalt charakteristische blaue Färbung; allein schon bei der mikroskopischen Betrachtung wurde es mir wahrscheinlich, dass hier ein Gemenge von zweierlei Säuren vorliegt. Man konnte nämlich neben wohlausgebildeten sechsseitigen Tafeln, welche die Hauptmenge bildeten, auch undeutlich gezackte, der Benzoësäure ähnliche Blättchen erkennen.

Die Vermuthung, dass hier neben der Glykokollverbindung auch bereits stickstofffreie Säure vorliegt, hat die Elementaranalyse bebestätigt. Ich erhielt nur 4 % N, während die Formel der Mesitylenursäure 6,7 % verlangt.

Um die beiden Säuren zu trennen, wurde das aus dem Harne erhaltene Gemenge mit Wasserdämpfen destillirt, wodurch die flüchtige stickstofffreie Säure sich mit den Wasserdämpfen in der Vorlage absetzte. Sie wurde über SO_4H_2 getrocknet und ergab bei der Analyse mit der Formel der Mesitylensäure übereinstimmende Zahlen.

0,4029 der Substanz gaben bei der Verbrennung mit chromsaurem Blei 1,0598 CO_2 und 0,2313 H_2O.

Theorie	Versuch.
C 72,00	C 71,74
H 6,66.	H 6,38.

Ihr Schmelzpunkt wurde bei 165°—166° C. gefunden. (Nach Fittig schmilzt die Mesitylensäure bei 166° C.) Es ist danach als erwiesen anzunehmen, dass ähnlich wie das Xylol zu Toluylsäure, das Mesitylen zu Mesitylensäure im Organismus oxydirt wird. Es ist auch in hohem Maasse wahrscheinlich, dass sich die gebildete Mesitylensäure im Thierkörper mit Glykokoll paart und nur die leichte Zersetzbarkeit der Mesitylenursäure in ihre Componenten ihre

Reindarstellung behindert. Bei wiederholten Versuchen hoffe ich jedoch auch die Mesitylenursäure in reinem Zustande zu erhalten und ihre Eigenschaften näher beschreiben zu können.

Die vorliegenden Untersuchungen habe ich im Laboratorium meines Bruders und unter dessen Anleitung ausgeführt.

Bern, im Juli 1873.

XXIV.

Zur Kenntniss der amyloiden Substanz

von

E. Modrzejewski.

Die Arbeiten von Friedreich und Kekulé*) und C. Schmidt**), sowie die späteren von Kühne und Rudnew***) haben die frühere Meinung, als ob die amyloide Substanz zu der Gruppe der Kohlehydrate gehöre, vollständig widerlegt.

Friedreich und Kekulé, welche, wie es scheint, mit dem bisher reinsten Präparate der amyloiden Substanz ihre Untersuchungen anstellten, erhielten bei der Elementaranalyse folgende Zahlen: C 53,58, H 7,00, N 15,04, welche Zusammensetzung also von der des Albumins nur sehr wenig abweicht.

Obgleich daher die Frage über die Natur des Amyloids durch die Analysen von Friedreich und Kekulé entschieden war, so war es doch von Interesse zu untersuchen, ob die Spaltungsproducte desselben qualitativ und quantitativ mit denen des Albumins identisch seien, oder ob vielleicht das Amyloid, mit verdünnten Säuren gekocht, andere ihm eigenthümliche Spaltungsproducte liefern würde. Zugleich stellte ich mir die Aufgabe, die amyloide Substanz in reinem Zustande darzustellen. Die folgende Untersuchung habe ich an zwei hochgradig degenerirten Lebern, die mir zu dem Zweck Herr Prof. Langhans freundlichst überlassen hat, ausgeführt.

Die erste der beiden stammte von einem an Lungenphthise verstorbenen Manne. Neben der Leber waren noch afficirt: die Milz, die Nieren, das Endocardium, die Schleimhaut des Magens und des Darmes. Der zweite Fall betraf eine an Meningitis tuberculosa

---

*) Virchow's Archiv Bd. XVI. S. 58.

**) Annalen d. Chemie u. Pharmacie Bd. CIX. S. 250.

***) Virchow's Archiv Bd. XXXIII. S. 66.

verstorbene Frau. Es erlitten hier neben der Leber ebenfalls die Milz und die Nieren eine hochgradige Degeneration. Ich will mich bei der Angabe des Sectionsbefundes nur auf die Beschreibung der krankhaft veränderten Leber beschränken. Im ersten Fall war die Leber stark vergrössert, hart, mit verdickten Rändern, auf dem Querschnitte trocken, von glänzendem Aussehen. Mikroskopisch untersucht zeigen die Leberzellen keine deutlichen Contouren und sind homogen glänzend. Mit Jod erhält man die charakteristische rothe Färbung, durch Zusatz von concentrirter Schwefelsäure wurde dieselbe verstärkt. Im zweiten Falle war die Leber ebenfalls bedeutend vergrössert, hart, auf dem Querschnitte röthlich-gelb gefärbt, trocken, die Acini undeutlich; nach Zusatz von Jod und Schwefelsäure trat die rothe Färbung ein. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sich die Acini amyloid entartet, nur ein schmaler peripherer Saum derselben war durch Fettinfiltration ausgezeichnet.

Aus diesen Lebern suchte ich zunächst das reine Amyloid darzustellen. Bei der ersten Darstellung befolgte ich genau das Verfahren von Friedreich und Kekulé. Die von dem serösen Ueberzuge befreite Leber wurde in kleine Stückchen zerhackt und mit der Pincette möglichst von dem Bindegewebe und den kleinen Gefässen befreit, sodann mit Wasser von 20° C. während 24 Stunden digerirt. Nachdem das Wasser abgegossen und die Substanz möglichst trocken gepresst war, wurde sie mit frischem Wasser mehrere Stunden gekocht. Dieses diente das lösliche Albumin und die leimgebenden Stoffe zu entfernen. Die nun von Neuem ausgepresste Substanz wurde successive mit verdünntem Alkohol und Aether ausgezogen. So erhielt ich eine weisslich-graue Masse, die durch Jod und Schwefelsäure roth gefärbt wurde, aber im Uebrigen die von Kühne und Rudnew angegebenen Eigenschaften des Amyloids besass. Bei der zweiten Darstellung habe ich, den Vorschlag von Kühne und Rudnew befolgend, das so gereinigte Amyloid noch während zweier Tage mit schwach salzsaurer Pepsinlösung (nach der v. Wittich'schen Vorschrift bereitet) der künstlichen Verdauung überlassen und schliesslich, um sicher alles Albumin zu entfernen, digerirte ich in der Kälte den Verdauungsrückstand mit Barytwasser, worin das Amyloid unlöslich ist. So gewann ich ein nur etwas weisseres Pulver, das aber übrigens in nichts von dem vorigen Präparate sich unterschied.

Um nun die Zersetzungsproducte des Amyloids zu erhalten, verfuhr ich folgendermassen. Ein Theil der trocknen Substanz wurde mit drei Gewichtstheilen englischer Schwefelsäure, welche mit sechs

Theilen Wasser verdünnt war, zunächst auf dem Wasserbade digerirt. Das Amyloid löste sich darin nach kurzer Zeit mit tief violettrother Farbe vollständig auf, sodann wurde sie in einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben acht bis zehn Stunden auf dem Sandbade gekocht. Nach Verlauf dieser Zeit liess ich erkalten und versetzte die mit Wasser verdünnte schwefelsaure Lösung mit kohlensaurem Kalk bis zur alkalischen Reaction. In dem Filtrate wurde der gelöste Gyps durch Oxalsäure und der Ueberschuss der letzteren durch Digestion in der Wärme mit kohlensaurem Blei entfernt. Nach der Entfernung des gelösten Bleies durch Schwefelwasserstoff erhielt ich nunmehr eine Lösung, in der sich die Zersetzungsproducte des Amyloids befinden mussten.

Beim langsamen Verdunsten dieser Lauge krystallisirte nun zunächst Tyrosin in den charakteristischen, concentrisch gruppirten Nadeln und bei weiterer Concentration kamen die ebenfalls charakteristischen Kugeln des Leucins zum Vorschein. Andere Zersetzungsproducte in der bis zum Syrup concentrirten Lauge habe ich nicht nachweisen können.

In einem Versuche erhielt ich aus 25 Gramm des Amyloids 0,91 Tyrosin oder 3,6 pCt. In einem zweiten aus 100 Gramm 3,9 Gramm also in Mengen, wie sie gewöhnlich bei der Zersetzung der Albuminstoffe durch verdünnte Schwefelsäure erhalten werden. Die Menge des Leucins liess sich nicht genau bestimmen, doch scheint sie der bei der Zersetzung der Albuminate gebildeten ebenfalls gleich zu sein. Die von den beiden Darstellungen nach wiederholter Entfernung des Leucins erhaltenen Syrupe wurden, um die etwa darin vorhandene Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu isoliren, in Wasser gelöst und mit Bleicarbonat gekocht. Das Filtrat musste, falls die beiden Säuren darin vorhanden waren, nach Zusatz von Alkohol eine Fällung von den respectiven Bleisalzen geben. Ich erhielt allerdings, als ich die wässerige Lösung mit vielem Alkohol versetzte, einen körnigen Niederschlag, jedoch in so geringer Menge, dass an dessen weitere Verarbeitung nicht zu denken war.

Ich glaube danach annehmen zu dürfen, dass auch in Bezug auf die nächsten Spaltungsproducte die amyloide Substanz den Albuminaten gleichzustellen ist.

Laboratorium des Hrn. Professor Nencki in Bern.

XXV.

Ueber den Einfluss der Hautthätigkeit auf die Harnabsonderung.

Von

Dr. Koloman Müller,

g. s. Assistent an Hofrath von Bamberger's Klinik, d. Z. in Berlin.

(Vorgetragen am 24. September 1873 in der medicinischen Section der 46. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Wiesbaden).

(Hierzu Tafel XII. u. XIII.)

Betrachtet man die einzelnen Secretionen als Theilresultate einer einheitlichen physiologischen Thätigkeit, bedenkt man, dass die Energie dieser Thätigkeit — vom Stoffwechsel abhängend — keine willkürliche ist, somit auch ihre Resultate in einer gegebenen Zeit eine gewisse Grösse erreichen müssen: so ergiebt sich die Folgerung, dass zwischen den einzelnen Secretionen in gewisser Hinsicht ein Zusammenhang eintritt, und dass deren quantitative und qualitative Schwankungen gewissen Gesetzen unterworfen sind. — Ein directer Antagonismus zwischen zwei Secretionen drängt sich aber nur da auf, wo — wie Leube*) richtig bemerkt — die Secretionsproducte dieselben sind. — In dieser Beziehung aber stehen sich wohl von allen Secretionsorganen die Haut und die Nieren am nächsten; für den Antagonismus beider Organe spricht der Gehalt des Schweisses an Harnstoff, dem Hauptbestandtheile des Harns, ebenso, wie das deutlich ausgesprochene Sinken der Harnstoffausscheidung an Schwitztagen; endlich weist auch Griesinger's**) Beobachtung bei Diabetes, dass Zucker durch den Schweiss ausgeschieden wird, auf einen Zusammenhang beider Secretionen. — Neben diesen physiologischen Thatsachen verdienen wohl auch einige pathologische Verhältnisse

*) Archiv f. klin. Med. Bd. 7. S. 1.

**) Archiv f. phys. Heilk. Bd. XVIII. S. 30.

Berücksichtigung, so der kaum zu leugnende Einfluss, den Störungen der Hautsecretion auf die Nieren und deren Secretion ausüben und die ganz eclatanten Erfolge der diaphoretischen Behandlung bei Morbus Brightii, und eben diese waren es, die mir zur genaueren Prüfung dieser Verhältnisse Anlass gaben. —

Die Frage über den Antagonismus zwischen den beiden Ausscheidungsstätten hat eigentlich zwei Seiten, kann nach zwei Richtungen hin näher erforscht werden. Eine qualitative, mit Hinsicht auf die Secretionsproducte möchte ich sagen chemische Seite, die von Leube bearbeitet wurde, und eine zweite Seite, die ich — da sie hauptsächlich von Circulationsverhältnissen abhängt — die mechanische nenne.

Es bestehen allerdings einzelne physiologische Facta, welche nur nach der oben erwähnten zweiten Seite hin auf einen Antagonismus schliessen lassen, ihre Zahl ist jedoch viel zu gering, als dass sie als Grundlage für weitere experimentale Untersuchungen dienen könnten, es müssen demnach Harn- und Schweissabsonderung vorerst für sich näher betrachtet werden.

Ohne hier auf Ludwig's Fundamental-Arbeiten einzugehen beschränke ich mich vielmehr auf zwei Versuchsreihen, von welchen sich die erste auf die localen Circulationsverhältnisse der Nieren bezieht, die zweite aber den Werth der Blutcirculation im Allgemeinen für die Harnabsonderung bemisst. — Die ersten Versuche wurden von M. Hermann*) unter Ludwig angestellt. Er suchte die Spannungsveränderungen des Blutes durch Compression der Nierenschlagader zu erreichen. Das Instrument, das er zu diesem Zwecke gebrauchte, ist eine durch eine Schraube einstellbare Klemme mit einem Gradbogen, an dem die Entfernung der Arme abgelesen, auf Grundlage dieser Distanz der Blutdruck berechnet werden konnte. Wurde die Nierenschlagader eines Hundes bis auf einen Durchmesser von einem halben Millimeter verengt, so änderte sich die Harnabsonderung in keiner merklichen Weise, schritt man jedoch mit der Verengerung fort, so nahm auch die Secretion allmälig ab und hörte endlich ganz auf, wenn der Durchmesser der Nierenschlagader nur nahe $^1/_5$ Millimeter betrug. Stellte man hierauf den ursprünglichen Durchmesser der Arterie wieder her, so trat die Secretion sogleich wieder ein und der Harn floss wie gewöhnlich ab. — Dieselben Schwankungen des arteriellen Blutdrucks liessen

*) Henle u. Pfeufer's Zeitschr. Bd. XV. S. 308—326 und Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissenschaften XLVIII. S. 1—3.

sich auch an der Nierenvene controlliren. Wurde in diese eine kleine Röhre eingefügt und bestimmte Hermann die ausfliessende Harnmenge, so zeigte sich, dass der Blutstrom aus der Vene so lange ein unveränderter blieb, bis der Durchmesser der Arterie auf 1/2 Millimeter verengt war. Von da an nahm er — im Verhältniss zur Verengung — ab, überdauerte jedoch die oben bezeichnete Grenze der Harnabsonderung, da bei einem Arteriendurchmesser von 1/5 Millimeter noch eine bedeutende Blutmenge aus der Vene hervorströmte. Man ersieht hieraus, dass die Arterie in der Normalgrösse ihres Lumens viel mehr Blut liefern kann, als durch die Vene abfliesst, der Abfluss aus dieser jedoch den Druck nicht wesentlich beeinflusst, und dass die Harnabsonderung nur so lange fortbesteht, als das Blut unter einem gewissen Drucke durch die Niere strömt. — Der die Harnsecretion hemmende Einfluss macht sich auch dann bemerkbar, wenn der Blutdruck im Inhalte der Harnkanälchen einem vermehrten Widerstande begegnet. Fügt man z. B. in den Harnleiter einen Widerstand, so dass sich der Gegendruck des Inhaltes der Harnkanälchen gegen den Druck der Blutgefässe vergrössert, so nimmt auch die Harnabsonderung ab. Die Geschwindigkeit der Harnsecretion wird demnach durch den Unterschied des Druckes der Inhaltsflüssigkeiten der Blutgefässe und der Harnkanälchen bestimmt. Da der Austrittsstrom um so langsamer wirkt, je mehr Flüssigkeit sich in den Nieren anhäuft, so ändert sich natürlich auch die Zusammensetzung des Urins mit der Aufenthaltszeit desselben in den Nieren, und hängt daher die Zusammensetzung des Harnes von der Absonderungsgeschwindigkeit d. h. von dem die Absonderung bedingenden Druckunterschiede ab. Unterband Hermann die Nierenschlagader, so kam es unter 18 Versuchen in dreien merkwürdigerweise vor, dass der Harn ununterbrochen, ja mit grösserer Geschwindigkeit als früher ausfloss, während in allen anderen 15 Fällen die Harnabsonderung nach der Unterbindung der Nierenarterie aufhörte.

Die Harnabsonderung wird mit der Verengerung und Wiedererweiterung langsamer und schneller. Diese Wirkung erfolgt so prompt und rasch, dass über den gegenseitigen Zusammenhang kein Zweifel bestehen kann.

Was den Einfluss anbelangt, den die Durchschneidung der Nierennerven auf die Harnabsonderung ausübt, so ergiebt sich aus 6 Versuchen, dass die Unterbrechung des Nervenverlaufes weder die Menge noch die Beschaffenheit des Urins änderte.

Die zweite Versuchsreihe wurde ebenfalls unter Ludwig's

Leitung von Goll*) angestellt, und beschäftigt sich mit dem Einflusse jener Blutdruckschwankungen auf die Harnabsonderung, welche nicht local an den Nieren erzeugt wurden. Es wurde in die Harnleiter von grossen Hunden eine Canüle eingebunden und der Harn in einer Maassröhre aufgefangen. Der Harn floss meist pausenweise 20—30 Secunden von beiden Ureteren gleichzeitig oder mit geringem Unterschiede von einigen Secunden ab. Die Harnabsonderung wurde 20—45 Minuten verfolgt und die erhaltene Menge auf halbe Stunden zurückgeführt. — Der Blutdruck wurde für die Arteria cruralis bestimmt, die Vergleichungen desselben waren am Kymographion aufgeschrieben. — Vermindert wurde der Blutdruck durch die elektrische Reizung des Vagus; vermehrt wurde derselbe durch die Unterbindung einer grösseren Arterie und endlich wurde auch der Einfluss des Aderlasses geprüft. Aus diesen Versuchen Goll's geht denn das constante Resultat hervor, dass die Harnabsonderung durch die elektrische Reizung der Vagi oder durch Blutleere sinkt, durch die Unterbindung grosser Schlagaderstämme hingegen steigt.

Diese beiden Versuchsreihen genügen hinlänglich zum Beweise dessen, dass der Blutdruck für die Harnabsonderung von der grössten physiologischen Dignität ist, und seine Schwankungen die Quantität der Harnsecretion bestimmen. —

Nun sollte man wohl mit derselben Exactheit einen gleichen Einfluss des Blutdruckes auf die Hautthätigkeit nachweisen können. Leider ist die Ausbeute in dieser Richtung eine sehr geringe und müssen wir uns — in Ermangelung directer Experimente — mit mittelbaren Resultaten und deren Folgerungen begnügen, wie uns diese von Weyrich**) geboten werden. Nach ihm kann eine willkürliche Steigerung der Hautausdünstung am ehesten durch willkürliche Muskelaction, durch den Genuss von Kaffee, Thee oder geistigen Getränken, durch ein Vollbad von 30° R. oder sanfte Reibung der Haut erreicht werden. — Die unmerkliche Wasserausscheidung der Haut — deren höchste Steigerung der Schweiss ist — bildet einen physikalischen Vorgang, der sich zu allen Zeiten ununterbrochen erhält. Er ist eine wesentliche Erscheinung des Stoffwechsels, hat daher die Bedeutung einer physiologischen Function höheren Ranges, und ist unter den drei wesentlichen Wasserausscheidungen des Körpers — Haut, Lungen, Nieren — den meisten, ja unablässigen Schwankungen unterworfen, auf welche

*) Henle und Pfeuffer's Zeitschr. 1853. S. 78—100.

**) Die unmerkliche Wasserausdünstung der Haut. Leipzig 1862.

nach Weyrich die äusseren atmosphärischen Einflüsse seltsamerweise nur sehr wenig einwirken sollen. Dagegen übt — wie er behauptet — das Nervensystem einen beträchtlichen Einfluss auf diese Thätigkeit, und bedingt es, dass sie einen der wichtigsten Wärme- und Feuchtigkeitsregulatoren bildet. So sind alle Erregungen des Nervensystems von einer Steigerung der Perspirationsleistung, alle Depressionszustände hingegen vom Gegentheile begleitet. — Zwischen diesen Extremen erzeugen Mittelzustände des Nervensystems auch einen nahezu mittleren Zustand der Perspiration. Meissner*), der seinen Vorderarm in einer Kautschukhülle eingeschlossen hielt, um in derselben den Schweiss aufzufangen entnimmt aus 20 solchen Versuchen, dass die Menge des Schweisses vorzugsweise von 1) der Wärme, 2) dem getrunkenen Wasser und 3) der Körperbewegung herrührt. Der Einfluss der Eigenwärme scheint aber durchaus nicht constant zu sein, oder aber schwindet das Verhältniss zwischen Ursache und Wirkung, sobald erstere eine gewisse Grenze ihrer Grösse überschritten hat. Aus neueren Versuchen von Pudzinowitsch**) (mit dem Weyrich'schen Apparat), über das Verhältniss der Hautperspiration zur Temperatur in fieberhaftem Zustande angestellt, lassen sich nämlich durchaus keine übereinstimmenden Schlüsse ziehen, indem bald gar keine Beziehungen zwischen Hautperspiration und Temperatur erkennbar waren, bald bei hoher Temperatur die Hautperspiration verringert, bald aber auch vermehrt erschien, in einigen Fällen wieder ein paralleler Gang zwischen beiden Vorgängen gefunden wurde.

Sehen wir von diesen ungleichen Ergebnissen, sowie einstweilen auch vom Einfluss des Nervensystems ab, so stellt sich ein Zusammenhang der Hautperspiration eigentlich nur mit solchen Vorgängen heraus, durch welche entweder die Circulationsverhältnisse der Haut local verändert, eine Hyperämie derselben erzeugt wird (wie warme Bäder, Frottiren der Haut u. s. w.), oder aber welche auf den Blutdruck und die Circulation im Allgemeinen von Einfluss sind, als Muskelaction, die Aufnahme von Getränken u. dgl. m. Selbst der Einfluss des Nervensystems auf die Hautperspiration dürfte nur auf dieser Grundlage erklärt werden, durch jene Veränderungen nämlich, welche die Herzaction unter jenem Einflusse erleidet, wofür uns O. Naumann's und G. Ceradinius's***) Versuche an unversehrten

*) De sudoris secretione. Lipsiae 1859.

**) Centralblatt f. med. Wissensch. 1871. 14.

***) Annali universali di medicina. Vol. 195. p. 538.

Fröschen Beweise liefern, dass z. B. Eintauchen eines Fusses in heisses Wasser erhebliche Pulsfrequenz zur Folge hat, von Weyrich aber andererseits der Satz aufgestellt wurde, dass die unmerkliche Wasserausdünstung in gleicher Richtung wie die Pulsfrequenz steigt und sinkt.

Enthalten nun auch alle diese Angaben nur wenig directe, experimentale Resultate über den Einfluss des Blutdruckes auf die Hautthätigkeit, und ist die Breite der sicheren Beobachtung auch eine geringe, so lässt sich doch der eminente Zusammenhang zwischen der Blutcirculation und Hautperspiration nicht verkennen. —

Nachdem wir die gemeinschaftliche Basis der Schweiss- und Harnabsonderung näher ins Auge gefasst, fragt es sich nun, ob zwischen beiden Functionen ein mechanischer Antagonismus besteht, ob sich z. B. beim Sinken der einen Thätigkeit das Niveau der andern hebt, ob man durch Unterdrückung der einen Secretion die andere steigern, und umgekehrt durch Erregung der einen die andere verringern kann.

Um diese Fragen zu beantworten, unternahm ich während meines jüngsten Pariser Aufenthaltes in Prof. Cl. Bernard's Laboratorium eine Reihe von Experimenten, deren Resultat ich hier mittheile.

Ich kann nicht umhin, Herrn Prof. Cl. Bernard für die grosse Freundlichkeit, mit welcher er mir zur Ausführung dieser Arbeit Gelegenheit bot, hier meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Da es sich aus den Vorversuchen herausstellte, dass, wofern man vorwurfsfreie Resultate erzielen will, einige Nebenverhältnisse specielle Berücksichtigung erheischen, so will ich den Versuchen die

Methode

voranschicken.

Es wurden zu den Versuchen nur grosse Hunde benutzt. Die Thiere müssen für die Versuche, ich möchte sagen, „vorbereitet“ werden. Schon Weyrich hat bemerkt, dass der Antagonismus zwischen der Hautausdünstung und der Harnabsonderung unter mittleren, mässigen Normalverhältnissen nur wenig zu Tage tritt. Diese Angabe wurde in den Vorversuchen bestätigt, so dass sich der Werth der applicirten Einwirkungen an den Resultaten nur schwer bemessen liess. Um deutlichere Differenzen zu bekommen, mussten also temporär abnorme Verhältnisse geschaffen, es musste der Blutdruck erhöht werden. Es konnte dies durch Unterbindung eines grossen Schlagaderstammes, durch Einspritzung von Flüssigkeit oder Harnstoff in die Vena jugularis (Ustimowitsch) oder aber

durch Aufnahme von Flüssigkeit per os erreicht werden. — Da aus oben angeführten Gründen die Nervenerregungen so viel als möglich vermieden werden mussten, so entschied ich mich für die letzte Art. Es wurde also die Kost der Hunde stark gesalzen, worauf dieselben dann beträchtliche Quantitäten Wassers zu sich nahmen; wohl muss man mit dem Salzen eine gewisse Grenze einhalten, da sich bei Hunden bekanntlich sehr leicht Erbrechen einstellt. — Die weitere Vorbereitung der Thiere besteht im Rasiren derselben. Ich habe mich nämlich wiederholt überzeugt, dass die Hunde für äussere — auf die Haut wirkende — Einflüsse jeder Art, insbesondere aber für Temperaturunterschiede weit empfindlicher wurden, nachdem sie früher rasirt waren. Es handelt sich nun darum, wann mit dem Experiment an einem so vorbereiteten Hunde begonnen werden kann. Eine Frage, deren Beantwortung naturgemäss davon abhängt, wann sich der Einfluss der aufgenommenen Flüssigkeit auf die Harnabsonderung geltend macht, und wann dieser Einfluss ein gewisses Gleichgewicht erreicht. Es konnte nicht erwartet werden, dass alles eingenommene Wasser im Harn zum Vorschein kommt, da ein Theil desselben durch die Hautausdünstung davon geht, geringe Mengen im Darm bleiben, andere wieder als Blut- und Organmasse zurückgehalten werden; es kam hier eben nur der Zeitpunkt des Wiedererscheinens in Betracht. Färber*) giebt in dieser Richtung an, dass das Maximum der Erhebung (in der Harnsbsonderung) um so eher erreicht wird, je mehr Wasser getrunken wurde; man bemerkt es z. B. in der dritten Stunde wenn die Wassereinnahme 600 C.-C. und in der zweiten Stunde, wenn sie 900—1800 C.-C. betrug. Nach Roberts**) soll nach reichlicher Wassereinnahme plötzlich Diurese eintreten, während Falck***) für das Wiedererscheinen des getrunkenen Wassers im Allgemeinen drei Stunden angiebt. — Vorversuche, in welchen mit der Bestimmung der Harnabsonderungsgrösse gleich nach der Wassereinnahme begonnen wurde, lehrten, dass die aufgenommene Flüssigkeit in der Harnabsonderung durchschnittlich am Ende der ersten und im Beginn der zweiten Stunde und zwar so allmälig zur Geltung kommt, dass die Absonderung zu der Zeit auch in möglichster Gleichmässigkeit fortdauert, obwohl dieser letztere Zeitpunkt für jeden einzelnen Versuch speciell ermittelt und abgewartet werden muss, wie unten angegeben werden

---

*) Archiv f. phys. Heilkunde. 1860. Heft 3. S. 144—250.

**) Edinb. med. Journ. 1860. p. 817—825.

***) Archiv f. phys. Heilkunde. XI. S. 136.

wird. — Würde die Dauer der Operation mit in Anschlag gebracht, so wurden die rasirten Hunde meistens 3/4 Stunden nach der Wassereinnahme auf das Brett gespannt, das sich von den gebräuchlichen Spannbrettern insofern unterschied, als es eigentlich ein grosser hölzerner Rahmen war, dessen Boden durch ein sehr groblückiges Gitterwerk gebildet wurde. Es wurde diese Modification angebracht, um die Thiere während der ganzen Dauer des Versuches für äussere Einwirkungen von allen Seiten zugänglich zu erhalten. — Die Hunde durften nicht curarisirt werden, da die Nieren während Curarevergiftung ihre Thätigkeit entweder ganz einstellten oder sich dieselbe doch in beträchtlichem Grade vermindert (Ustimowitsch)*), welche Hemmung mittelst der Nervendurchschneidung ebenso wenig gehoben werden kann, als diese Operation gegen die Hemmung der Chlor- und Harnstoffabsonderung machtlos ist; um jedoch heftigere Erregungen des Nervensystems zu vermeiden, wurden die Thiere während der Operation leicht narkotisirt.

Obschon aus Hermann's**) Tabellen mit Sicherheit hervorgeht, dass die Harnabsonderung im normalen Zustande in beiden Nieren nach Menge und Zusammensetzung wechselseitig unabhängig ist, und bald die eine bald die andere Niere mehr Harn liefert, die Ungleichheit der Absonderungsverhältnisse demnach nicht aus einem Unterschiede des Baues der Nieren hergeleitet werden kann, so wurde in folgenden Versuchen die Absonderungsgrösse doch für jede Niere getrennt notirt, wobei sich Hermann's Angaben so richtig erwiesen, dass bei der Auswahl der beigefügten Curven auf diesen Umstand gar keine Rücksicht genommen wurde. Waren die Thiere nun gespannt und leicht narkotisirt, so wurde zum operativen Eingriff geschritten. Man durchschnitt die Seitentheile der Bauchwand gerade gegenüber der Symphysis sacro-iliaca, suchte den Harnleiter an seiner Kreuzungsstelle mit der Hüftpulsader auf, unterband denselben knapp an der Blase, durchschnitt ihn hierauf oberhalb der Ligatur, und band nun in den aus der Niere kommenden Stumpf eine Glascanüle ein, welche durch einen dünnen Kautschukschlauch nach Bedarf verlängert werden konnte. Waren beide Canülen eingebunden, so wurden die Wunden zugenäht und reichlich mit Heftpflasterstreifen bedeckt, um sie vor den zu applicirenden äusseren Einwirkungen möglichst zu schützen. — Im unteren Winkel jeder Wunde liess man die — an die Glascanüle befestigte — Kautschuk-

---

*) Arb. d. phys. Anstalt zu Leipzig. V. S. 198.

**) Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. 1859. Bd. 36. S. 349.

röhre heraustreten, an deren äusserem freien Ende, gewöhnlich nach 5—8 Minuten, die ersten abgesonderten Tropfen zum Vorschein kamen.

Es handelte sich nun darum, den Gang der Absonderung genau zu verfolgen, denselben sammt seinen graduellen Schwankungen auf irgend eine Art zu fixiren. Stricker hat sich bei seinen schönen Untersuchungen über Gallenabsonderung zu diesem Zwecke des Metronoms bedient, man zählt die Metronomschläge von einem abgesonderten Tropfen bis zum Abfallen des nächsten, notirt, und zählt nun wieder u. s. f. Ich versuchte diese Methode, musste sie jedoch aufgeben, einmal weil sie für längere Zeit ermüdend ist, zweitens und hauptsächlich darum, weil sie — da doch für jeden Harnleiter getrennt gezählt werden musste — eine grössere Assistenz erforderte als mir zu Gebote stand. Ich musste daher zu einem anderen Verfahren meine Zuflucht nehmen, und gebrauchte einen Apparat, der ebenso einfach als bequem ist und den ich hier kurz beschreibe. — Er besteht aus einem controllirenden Theil *A* (Taf. XII. Fig. 1.) und einem registrirenden Theil *B*. Den Hauptbestandtheil jeden Theiles bilden je zwei kleine Trommeln. Es sind das hohle Trommeln aus Messing, (Taf. XII. Fig. 2. Naturgrösse) deren Boden ebenfalls aus Messing ist, deren obere Lichte jedoch mit einer dünnen Kautschuklamelle überspannt ist. Aus der Höhle der Trommel tritt durch die Seitenwand eine kleine Messingröhre (*a*) aus. Am controllirenden Theil sind nun zwei dieser Trommeln an einem horizontalen Balken *CD* (Taf. XII. Fig. 3 von oben gesehen $^3/_4$ natürlicher Grösse) bleibend fixirt. Dieser Balken trägt vier vertical stehende Gabeln *a*, *c*, *d*, *e*, in welchen sich zwei Axen *fg* und *hi* horizontal bewegen. Mit jeder Axe ist durch einen kleinen Stab *k k* eine kleine Scheibe *E E* (aus Weissblech) solid verbunden. Ausserdem ist jede Axe mit einem zweiten — längeren — Stab *l l* ebenso solid verbunden, es können sich somit die Axen nur gemeinschaftlich mit den Stäben *l l* und durch die Stäbe *k k* mit den Scheiben *E E* bewegen. Die beiden Axen sind in den entsprechenden Gabeln so nivellirt, dass die Scheiben *E E* auf den gespannten Kautschuklamellen *F F* den betreffenden Trommeln leicht aufliegen. Der ganze Balken *CD* wird mit der Schraube *G* an eine verticale Stange befestigt. Die Stäbe *l l* tragen an ihrem freien Ende einen kleinen Löffel aus dünnem Messingblech (*m m*). Von diesem (controllirenden) Theil unterscheidet sich der registrirende Theil (*B*) dadurch, dass die Trommeln nicht in einer Ebene nebeneinander liegen, sondern dass sie übersteinander gestellt sind,

und dass die Stäbe *l l* an ihren freien Enden anstatt der Löffel — Stahlspitzen *p p* tragen. Jede austretende *a* Röhre einer controllirenden Trommel wird mit der austretenden *a* Röhre einer registrirenden Trommel durch einen hinlänglich langen Kautschukschlauch verbunden also *n* mit *n'* und *o* mit *o'*. Der Mechanismus ist nun folgender: der abgesonderte Tropfen fällt von einer gewissen Höhe auf den Löffel (*m*) und drückt den leicht beweglichen Stab (*l*) an seinem freien Ende hinab; dieser theilt diese Bewegung durch die Axe und durch den Stab (*k*) der Scheibe (*E*) mit. Die auf die Kautschuklamelle (*F*) drückende Scheibe comprimirt die in der Trommel befindliche Luft, dieser Druck macht sich — durch den verbindenden Kautschuksschlauch — in der correspondirenden Trommel als positiver Druck geltend, hebt die auf der Kautschuklamelle ruhende Scheibe, diese aber theilt die Bewegung durch den Stab (*k*) durch die Axe dem Stabe (*l*) mit, dieser wird — sammt der Stahlspitze gehoben. Jeder abgesonderte — durch den Löffel aufgefangene — Tropfen bewirkt also ein Erheben der Stahlspitze. Lässt man die Bewegungen der Stahlspitzen auf einer berussten, rotirenden Trommel notiren, so erhält man die Zahl der — während einer gewissen Zeit — abgesonderten Tropfen, i. e. die Absonderungsgrösse der Niere, in deutlichen Curven graphisch dargestellt. Auf diese Weise wurden die beigefügten um die Hälfte verkleinerten Curven (Taf. XIII.) gewonnen.

An das Gestell des controllirenden (*A*) Theiles habe ich noch zwei conducirende Röhren (*r*) angebracht, durch welche die — mit den Glascanülen des Harnleiters verbundenen — Kautschukschläuche geführt wurden, um die Tropfen genau über den Löffeln abfallen zu lassen.

War nun die Absonderung im Gange, so wurde der Beginn der zweiten Stunde (nach der Wassereinnahme) abgewartet und alsdann in Zwischenpausen von 5 zu 5 Minuten eine Curve genommen. Sobald drei unmittelbar nacheinander genommene (= 15 Minuten) Curven eine gleichmässige Absonderung erkennen liessen, wurde mit dem eigentlichen Experiment begonnen, eine dieser letztgenommenen Curven aufbewahrt, um als Vergleichsbasis für die späteren zu dienen. Der Kürze wegen werde ich diese Curven von nun ab „Normalcurven“ nennen. Was nun das Beurtheilen und Bemessen der wachsenden Harnabsonderung auf Grundlage der Curven anbelangt, so lässt sich dies auf mehrfache Weise bewerkstelligen. Entweder überträgt man die gewonnenen Curven auf ein millimetrisch eingetheiltes Planum und berechnet die Distanz zwischen zwei

abgesonderten Tropfen in Millimetern, oder aber man zählt einfach die Zahl der auf einer Curve verzeichneten Tropfen. Man rechnet auch auf letztere Art immer mit einer constanten Grösse, da die rotirende Trommel stets auf 1/60 Umdrehung (i. e. eine Umdrehung auf 60 Secunden) eingestellt war, somit die auf einer Curve verzeichneten Hebelerhebungen die Zahl der während einer Minute abgesonderten Tropfen anzeigen. — Da nun für unsere Zwecke auch weniger genaue Resultate genügen, so will ich mich hier auf die letztere Art beschränken. Es verdient vielleicht erwähnt zu werden, dass das Rasiren an und für sich auf die Harnabsonderung keinen merklichen Einfluss ausübt. — Man hätte sich vorstellen können, dass entweder die intensive Einwirkung des umgebenden Mediums, oder aber auch der Reiz, der durch das Rasiren local an der Haut erzeugt wird, irgendwie die Harnabsonderung zu alteriren vermöge. Alle Versuche ergaben jedoch in dieser Hinsicht ein negatives Resultat. — In den übrigen Versuchen kamen zur Anwendung Kälte, Wärme, Epispastica, weiterhin wurden die Thiere frottirt und gefirnisst.

Kälte:

Sie kam zur Anwendung meistens in Form von eiskalten Umschlägen, die von 5 zu 5 Minuten erneuert wurden.

1. Versuch.	Normal-Curve —	22	Tropfen	1. Curve.
(vide Curven)	nach 10 Min.	22	„	
	„ 15 „	22	„	
	„ 20 „	27	„	2. Curve.
2. Versuch.	Normal-Curve —	30	„	
	nach 5 Min.	30	„	
	„ 10 „	30	„	
	„ 15 „	41	„	
3. Versuch.	Normal-Curve —	24	„	
	nach 5 Min.	24	„	
	„ 10 „	24	„	
	„ 15 „	24	„	
	„ 20 „	24	„	
	„ 25 „	31	„	

Es hat sich somit bei der Anwendung von kalten Umschlägen im 1. Versuche die Harnabsonderung per Minute um 5 Tropfen, im 2. Versuche um 11 Tropfen und im 3. Versuche um 7 Tropfen vermehrt.

In den folgenden drei Versuchen wurden während der ganzen Dauer des Versuches eiskalte Brausen angewandt.

4. Versuch.	Normal-Curve — 30	Tropfen	
	nach 5 Min. 30	„	
	„ 10 „ 38	„	
5. Versuch.	Normal-Curve — 27	„	
	nach 5 Min. 27	„	
	„ 10 „ 27	„	
	„ 15 „ 31	„	
	„ 20 „ 31	„	
	„ 25 „ 34	„	
6. Versuch.	Normal-Curve — 21	„	.... 3. Curve.
	nach 5 Min. 21	„	
	„ 10 „ 21	„	
	„ 15 „ 21	„	
	„ 20 „ 30	„	.... 4. Curve.

Es hat sich somit in diesen drei Versuchen die Harnabsonderung per Minute im 4. Versuche um 8 Tropfen, im 5. Versuche um 7 Tropfen und im 6. Versuche um 9 Tropfen vermehrt.

Wärme:

Wie die Kälte so wurde auch die Wärme zunächst in Form warmer Umschläge angewandt, welche von 5 zu 5 Minuten gewechselt wurden.[1]

7. Versuch.	Normal-Curve — 26	Tropfen	.... 5. Curve.
	nach 5 Min. 26	„	
	„ 10 „ 15	„	
	„ 15 „ 15	„	
	„ 20 „ 7	„	.... 6. Curve.
8. Versuch.	Normal-Curve — 34	„	
	nach 5 Min. 34	„	
	„ 10 „ 34	„	
	„ 15 „ 34	„	
	„ 20 „ 34	„	
	„ 25 „ 17	„	.... 8 Curve.
9. Versuch.	Normal-Curve — 31	„	
	nach 5 Min. 31	„	
	„ 10 „ 31	„	
	„ 15 „ 22	„	
	„ 20 „ 18	„	

In den letztstehenden drei Versuchen hat sich also die Harnabsonderung per Minute im 7. Versuche um 19 Tropfen, im 8. Versuche um 17 Tropfen und im 9. Versuche um 13 Tropfen vermindert.

Die Thiere wurden nun mit heissem Wasser von 40 ° C. übergossen, und da ergab sich dann:

10. Versuch.	Normal-Curve — 23	Tropfen	. . . . 9. Curve.
	nach 5 Min. 23	„	
	„ 10 „ 23	„	
	„ 15 „ 21	„	. . . . 10. Curve.
11. Versuch.	Normal-Curve — 26	„	. . . . 11. Curve.
	nach 5 Min. 26	„	
	„ 10 „ 26	„	
	„ 15 „ 12	„	
	„ 20 „ 12	„	
	„ 25 „ 12	„	
	„ 30 „ 5	„	. . . . 12. Curve.
12. Versuch.	Normal-Curve — 20	„	
	nach 5 Min. 20	„	
	„ 10 „ 20	„	
	„ 15 „ 20	„	
	„ 20 „ 20	„	
	„ 25 „ 4	„	

In diesen drei Versuchen wurde somit die Harnabsonderung per Minute im 10. Versuche um 19 Tropfen, im 11. Versuche um 21 Tropfen, im 12. Versuche um 16 Tropfen vermindert.

Mit dem Frottiren — gelind oder forcirt — liessen sich keine Resultate erzielen. In einem Versuche wurde die Harnabsonderung per Minute um 1 Tropfen vermehrt, in zwei anderen Versuchen um je 2 Tropfen vermindert, zweimal endlich wurde sie gar nicht beeinflusst.

Epispastica — Sinapismen und Blasenpflaster — zeigten negative Resultate; in keinem der Versuche hat sich die Harnabsonderung nach Ablauf von 30 Minuten verändert gehabt, und Veränderungen derselben, die nach 30 Minuten eintraten — wie sie z. B. bei Sinapismen allerdings zweimal beobachtet wurden — haben aus oben angeführten Gründen keinen Werth.

Das Firnissen der Thiere erzeugte nach einer Richtung hin gleichmässige Resultate, indem sich nämlich die Harnabsonderung — wenn sie sich ja verändert, wie es sich in drei von sieben Fällen ereignete — nur vermindert und zwar um 2—3 Tropfen; eine Vermehrung derselben konnte nie beobachtet werden. — Es ist dies ein — wenigstens scheinbar — paradoxes Resultat, da man doch annehmen konnte, dass die Hautperspiration durch das Firnissen gehindert, somit die Harnabsonderung gesteigert wird. — Da mit wie gesagt — diese Resultate ziemlich constant erschienen und kaum von Zufälligkeiten abhängen dürften, so könnte man sich die hier eintretende Verminderung der Harnabsonderung, wenn auch

gezwungen und nur theilweise, aus einer Angabe Laschkewitsch's*) erklären, nach welcher sich beim Firnissen die Blutgefässe der Haut erweitern, wenn es auch zweifelhaft bleiben muss, ob diese Erweiterung durch eine Lähmung der Gefässe in Folge einer directen Einwirkung oder auf reflectorischem Wege zu Stande kommt.

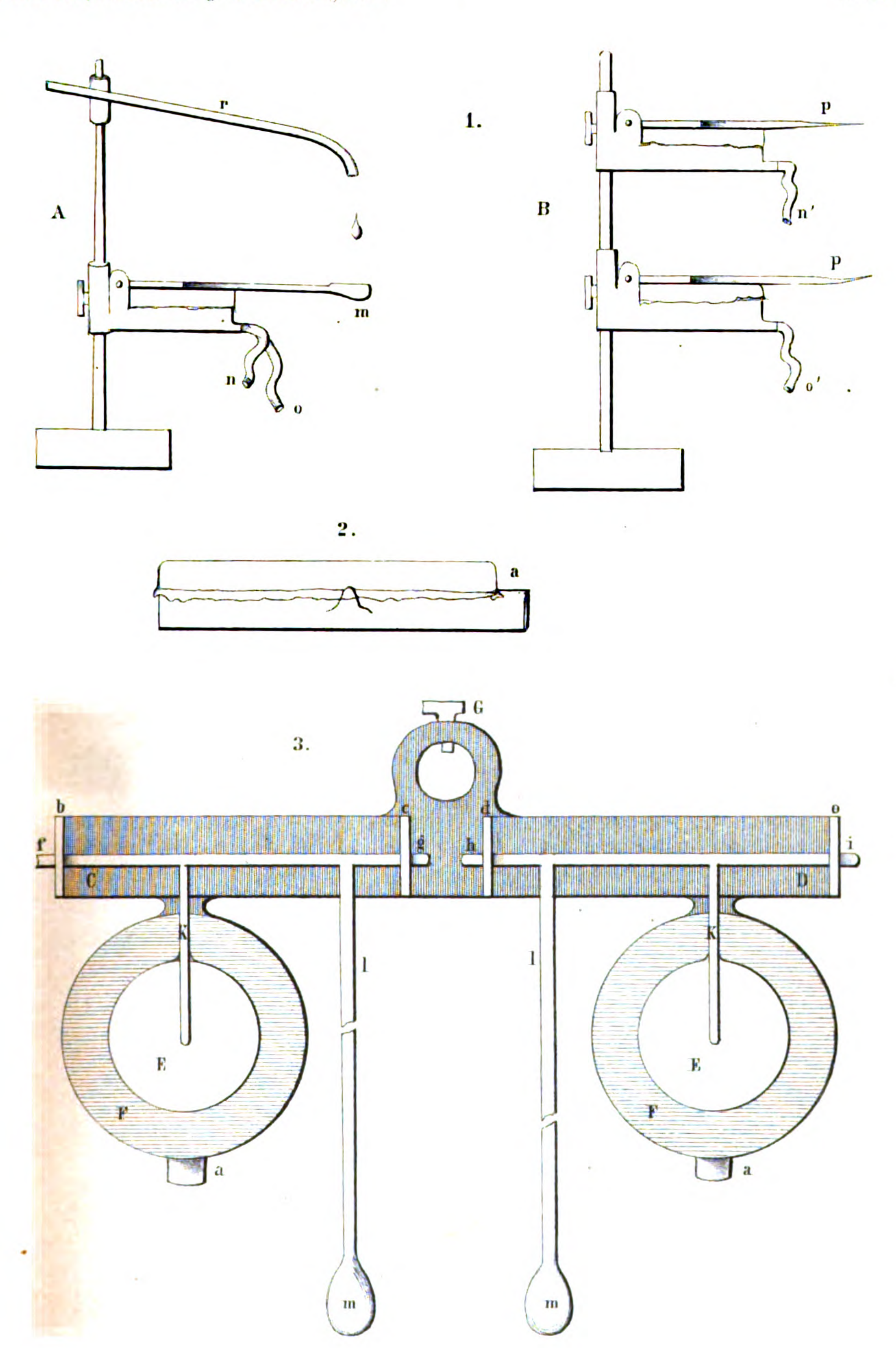
Die hier angeführten Resultate gehören der Physiologie an.

Die Resultate der zweiten Versuchsreihe haben jedoch auch für den Pathologen, insbesondere aber für den Kliniker Interesse.

Fasst man nämlich die Zahlen der zweiten Versuchsreihe (Wärme) näher ins Auge und betrachtet man andererseits die gewaltigen Gewichtsverluste, welche Brightiker während einer consequent durchgeführten diaphoretischen Behandlung erleiden (dass sie nach einer einzigen Einpackung z. B. um 10 Pfund abnehmen können), so kann man wohl über den Werth der Diaphorese für die Bright'sche Nierenentzündung nicht länger im Zweifel sein, so wie auch durch die oben gegebenen Zahlen für die Art und Weise der energischen Wirksamkeit eine — wenn auch nur bescheidene Erklärung geboten ist.

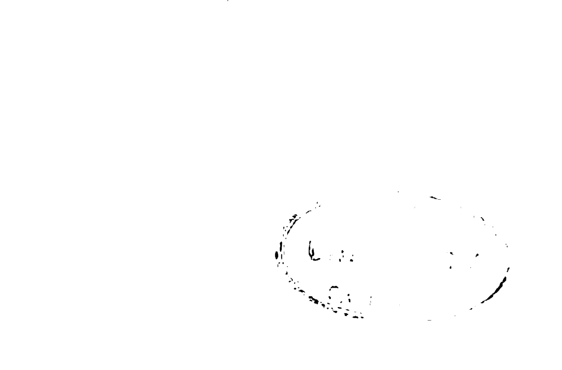
Denn es ist wohl leicht begreiflich, dass ein Organ, das, wenn auch nicht immer, so doch (nach Bartels) in den meisten Fällen entzündlich erkrankt ist, viel leichter ausheilen kann, wenn die grosse locale Hyperämie auf irgend eine Art vermindert, wenn vielleicht sogar, temporär, eine Anämie erzeugt wird. Ebenso selbstverständlich ist es, dass ein Organ, das seine ganze physiologische Function enormen Blutdruckschwankungen verdankt — leichter und schneller ausheilen wird, wenn es dieses Druckes für eine Zeit ledig ist, wenn ihm temporär Ruhe gegönnt, wenn es functionell geschont wird. Es ist hier nicht der Ort auf diese Beziehungen näher einzugehen. Ich behalte mir jedoch vor, alle diese gegenseitigen Relationen, sammt ihren vielfältigen Modificationen bei gegebener Gelegenheit genauer zu würdigen. Dass die Relationen der zwei Ausscheidungsstätten eben bei Morb. Brightii durch complicirende Herzfehler gar mannigfaltig modificirt werden müssen, ist wohl — selbstverständlich.

*) Arch. f. Anat. u. Phys. 1868. S. 61.


1.
A
r
m
n
o
B
p
n'
p
o'
2.
a
3.
G
b
c
d
o
f
g
h
i
C
D
K
K
l
l
E
E
F
F
a
a
m
m


LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Müller



XXVI.

Kleinere Mittheilungen aus dem pathologischen Institut zu Würzburg.

Von
E. Klebs.

Die nachstehenden Versuche mitzutheilen, halte ich für zweckmässig, da ich wegen meiner Uebersiedelung nach Prag wahrscheinlich manche derselben nicht sofort werde ergänzen können. Dennoch glaube ich, dass dieselben nicht ganz ohne Werth sind und vielleicht zu weiteren Studien auffordern.

1. Zersetzung des Leimes durch Schistomyceten.

Die Veränderungen zu studiren, welche die Entwickelung der septischen Schistomyceten in Leimlösungen hervorrufen, schien mir in doppelter Hinsicht vielversprechend. Einmal sind ja immer noch einige, selbst ausgezeichnete Forscher geneigt, diese Körper für unorganisirt zu halten und zweitens lag die Hoffnung nahe, aus den Zersetzungen ausserhalb des Körpers die Anhaltspunkte für die Erklärung der Störungen zu finden, welche sie im Organismus hervorrufen.

Um einen leicht anzuwendenden Maassstab für das Fortschreiten der Leimzersetzung durch Schistomyceten zu gewinnen, bestimmte ich die Drehung der Polarisationsebene, welche diese Lösungen hervorbringen, mittelst des Wild'schen Strobometers.

1) Zunächst wurden Lösungen von Hausenblase bereitet und noch heiss in 2 mit SO_4H_2 gereinigte und mit kochendem Wasser gespülte Kolben filtrirt. Nachdem dieselben unter einer Glasglocke abgekühlt, wurde dem Inhalt der einen eine Spur micrococcenhaltiger Flüssigkeit zugesetzt und dann beide zugeschmolzen. Ausser der Flüssigkeit enthielten dieselben reichlich Luft, wohl $^2/_3$ des Inhaltes. Nach 24 Stunden wurden beide Lösungen im Strobometer untersucht und zwar in einem 220 Mm. langen Rohre:

7. Nov. 1872: Die pilzfreie Lösung ergab eine Linksdrehung von 3,15 °
Die pilzhaltige „ „ „ „ „ 2,85 °

Es ergiebt sich somit eine Verminderung des Drehungsvermögens von 9,5 Proc. in 24 Stunden.

9. Nov. 1872: Die pilzhaltige Flüssigkeit ergab Linksdrehung: 0,25 ° binnen 3 mal 24 Stunden verminderte sich demnach das Drehungsvermögen um 92 Proc.

2) Frisch bereitete Hausenblaselösung wurde am 8. November in ein 200 Mm. langes Rohr gefüllt, welches einen kleinen, mit Hahn absperrbaren Seitenansatz trägt. In die Höhlung des letzteren kam Bacterienhaltige Flüssigkeit und wurde nach Aussen durch einen eingeschliffenen Konus mit Schraubenmutter hermetisch abgeschlossen, jede Luftbeimischung vermieden. Der ganze Apparat war vorher sorgfältig mit abs. Alkohol gereinigt und längere Zeit über 100 ° C. erhitzt.

8. Nov. 1872: Es ergab sich eine Linksdrehung von 1,5 ° C.

9. Nov. 1872: erste Ablesung 1,8 ° C., zweite Ablesung 1,6 ° C.; um 11 h. 45 m. wird der Hahn, welcher die beiden Röhren trennt, geöffnet.

29. Nov. 1872: Untersuchung der Röhre, welche seither im geheizten Zimmer mit geöffnetem Verbindungshahn geblieben war. Linksdrehung: 1,8 ° wie 20 Tage vorher. Es ergiebt sich demnach, dass keine Veränderung im Drehungsvermögen der Leimlösung eingetreten ist.

17. Jan. 1873: 3) Eine Hausenblaselösung von 1,002 spec. Gew., 1,09 Proc. festen Bestandtheilen und einem Aschengehalt von 0,089 Proc. wurde in einen gasfreien Blutkolben der Pflüger'schen Gaspumpe eingeführt, sodann derselbe mit reinem Sauerstoff gefüllt.

Der leere Blutkolben wog . . .	63,47	Gramm.
Derselbe mit Leim und O . .	109,28	„
Leimlösung + O	45,81	„

Zu derselben werden unter leichtem Ueberdruck 1,5 C.-C. Pilzflüssigkeit gebracht.

31. Jan. 1873: Die Lösung im Blutkolben hat sich getrübt, die flockigen Massen lassen eine oberflächliche, c. 1 Cm. breite Schicht frei. Während die Gase ausgepumpt werden, nimmt die Senkung der festen Theilchen sichtlich zu.

1. Februar 1873: Das ausgepumpte und in ein Eudiometer eingeführte Gas erleidet durch eine feuchte Kalikugel keine Absorption. Die Temperatur des Zimmers erreichte nur selten 10 ° C. Es hatte demnach bei dieser Temperatur keine Kohlensäureentwickelung stattgefunden.

Der Kolben blieb geschlossen, bis die äussere Temperatur eine constant höhere geworden. Am

7. März 1873 wird neuer O zugeführt, nachdem der Kolben vorher gasfrei gemacht war.

16. April 1873: Das Gas wird durch Auspumpen gewonnen und in ein Absorptionsrohr geführt.

17. April 1873:	Ba.	Th.	Abs. — r.	
	744	18 °	209,5	
			98,0	Volum bei 0 ° und 1 m. Druck
			111,5	= 58,46.

Einführung einer feuchten Kalikugel.

23. April 1873:	Ba.	Th.	Abs. — r.	
	740	12,5	210	nach Entfernung der Kalikugel
			84	Volum bei 0 ° und 1 m. Druck = 49,83.
126			126	

Es waren demnach 8,63 CO_2 gebildet = 14,76 Proc.

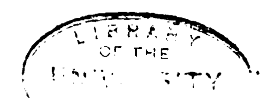
Die Kohlensäureproduction seitens der Schistomyceten unter sonst geeigneten Verhältnissen scheint daher erst zu beginnen, wenn die Temperatur 10 ° übersteigt. Doch wären weitere Versuche wünschenswerth.

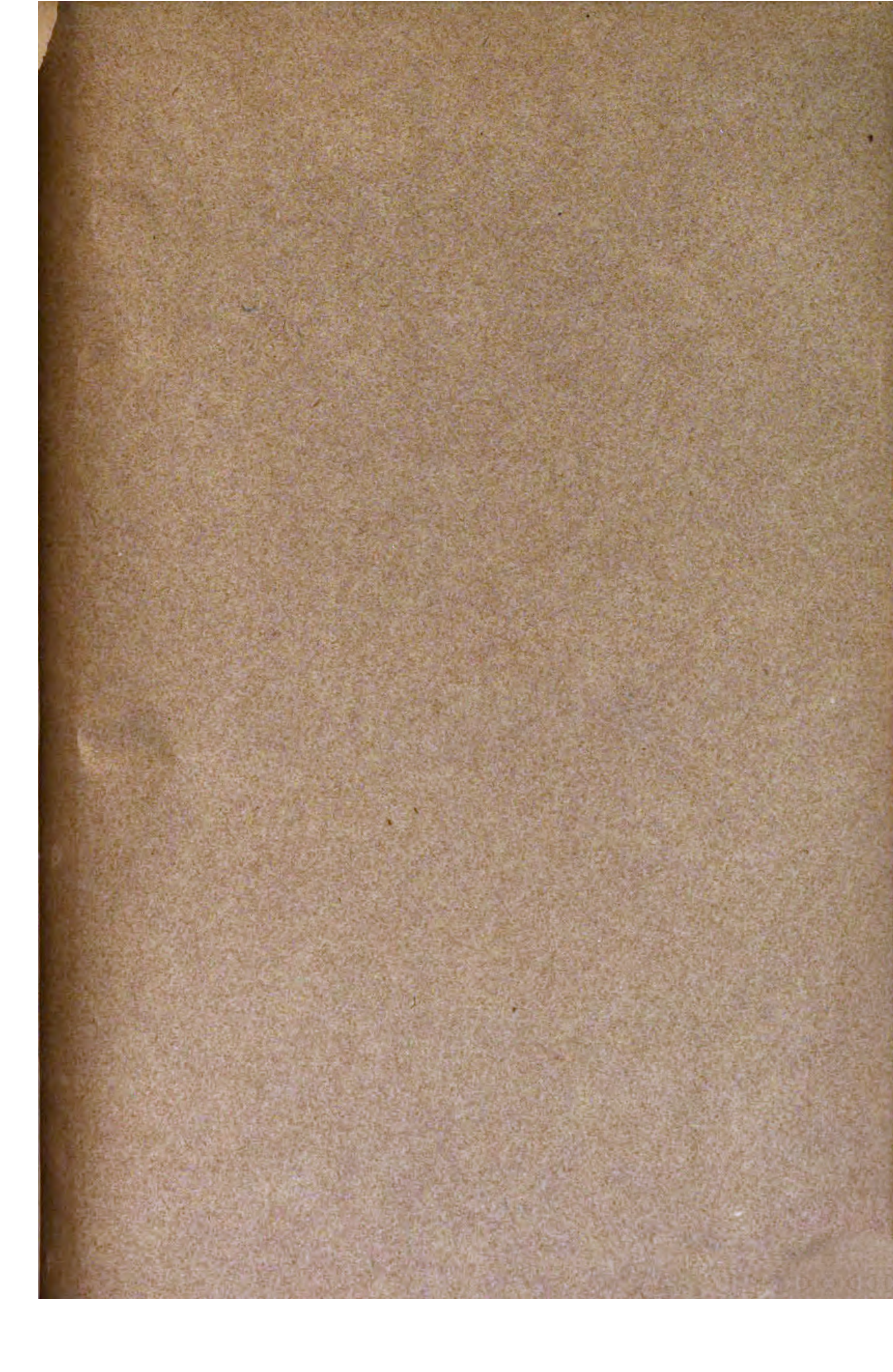
Bei diesen Versuchen wurde ich von meinem vormaligen Assistenten Hrn. Dr. Hauser unterstützt. (Fortsetzung folgt).

Prag, 11. November 1873.

Druckfehler:

Seite 181 Zeile 5 von oben lies Dobrzanski statt Dubczcanski.







RB1
A6
v.1
BIOLOGY
LIBRARY
G
104126

